

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke)
Sektion für Rheumatologie und Klinische Immunologie
(Leiter: Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops)

**Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung bei
rheumatoider Arthritis: Bestimmung der Testgüte mit der
Referenzmethode Ultraschall**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Felix Müller
aus Nürtingen

2014

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. Angela Schuh
Prof. Dr. Dirk-André Clevert

Mitbetreuung durch die

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Mathias Grünke, Dr. med. Matthias Witt

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2014

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	9
1. Einleitung	11
1.1 Rheumatoide Arthritis	11
1.1.1 Definition	11
1.1.2 Epidemiologie	11
1.1.3 Ätiopathogenese	12
1.1.4 Klassifikation der rheumatoiden Arthritis	14
1.1.5 Therapieprinzipien	17
1.2 Klinische Parameter dieser Studie	19
1.2.1 Klinische Gelenkuntersuchung	19
1.2.2 Labordiagnostik	20
1.2.3 Krankheitsaktivitäts- und Verlaufsparemeter	21
1.2.4 Patient Reported Outcomes	23
1.3 Arthrosonographie bei rheumatoider Arthritis	24
1.3.1 Grayscale-Einstellung	24
1.3.2 Power Doppler-Einstellung	26
1.3.3 Durchführung der Ultraschalluntersuchung	27
1.3.4 Ultraschall im Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren	28
1.3.5 Klinische Gelenkuntersuchung und Arthrosonographie im Vergleich	29
2. Wissenschaftliche Fragestellung	31
3. Patienten und Methodik	33
3.1 Einschlusskriterien	33
3.2 Ausschlusskriterien	33
3.3 Ablauf der Untersuchung	34
3.4 Patient Reported Outcomes	35
3.5 Labordiagnostik	36
3.6 Krankheitsaktivitätsindices	36
3.7 Klinische Gelenkuntersuchung	37
3.7.1 Allgemeine Prinzipien	37
3.7.2 Untersuchungstechnik	38

3.8 Ultraschalluntersuchung	40
3.8.1 Allgemeine Prinzipien	40
3.8.2 Untersuchungstechnik	41
3.9 Statistik	41
4. Ergebnisse	45
4.1 Deskriptive Statistik	45
4.2 Ultraschallbefunde	50
4.2.1 Ergebnisse der Reliabilitätstestung	50
4.2.2 Grayscale- und Power Doppler-Befunde der kleinen Gelenke	50
4.2.3 Grayscale- und Power Doppler-Befunde der großen Gelenke	55
4.3 Befunde der klinischen Gelenkuntersuchung	56
4.3.1 Befunde der klinischen Gelenkuntersuchung der kleinen Gelenke	56
4.3.2 Befunde der klinischen Gelenkuntersuchung der großen Gelenke	58
4.4 Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren	64
4.4.1 Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der untersuchten Gelenkregion - kleine Gelenke	64
4.4.2 Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der untersuchten Gelenkregion - große Gelenke	67
4.4.3 Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer	70
4.4.4 Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität	72
4.4.5 Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit der verschiedenen Einflussfaktoren – ein Überblick	77
4.5 Assoziation der Druckschmerzhaftigkeit mit positivem Power Doppler-Befund	81
5. Diskussion	83
6. Zusammenfassung	91
 Literaturverzeichnis	 93
Anhang: Abbildungen und Tabellen	A103
Anhang: Eidesstattliche Versicherung	A113
Anhang: Danksagung	A114

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	CD4-positive T-Zellen und Autoimmunität.....	13
Abbildung 2:	Therapiealgorithmus in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis	18
Abbildung 3:	Befundbeispiele für die Graduierungen 0-3 im Grayscale-Modus.....	25
Abbildung 4:	Befundbeispiele für die Graduierungen 0-3 im Power Doppler-Modus ..	27
Abbildung 5:	Ablauf der Untersuchung	35
Abbildung 6:	66/68 Joint Count.....	37
Abbildung 7:	28 Joint Count.....	37
Abbildung 8:	Untersuchungstechnik B an MCP-Gelenken.....	38
Abbildung 9:	Untersuchungstechnik an PIP-Gelenken	39
Abbildung 10:	Untersuchungstechnik an Handgelenken	39
Abbildung 11:	Positive Grayscale-Befunde, Grad 1-3 (in %).....	60
Abbildung 12:	Positive Power Doppler-Befunde, Grad 1-3 (in %).....	61
Abbildung 13:	Gelenkschwellung in der klinischen Gelenkuntersuchung (in %)	62
Abbildung 14:	Druckschmerzhaftigkeit in der klinischen Gelenkuntersuchung (in %)...	63
Abbildung 15:	Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – kleine Gelenke	64
Abbildung 16:	Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – kleine Gelenke	65
Abbildung 17:	Odds Ratio der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – kleine Gelenke	66
Abbildung 18:	Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – große Gelenke.....	68
Abbildung 19:	Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – große Gelenke.....	69
Abbildung 20:	Odds Ratio der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – große Gelenke.....	70
Abbildung 21:	Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer.....	71
Abbildung 22:	Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer.....	72
Abbildung 23:	Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität	73

Abbildung 24:	Positiv- und Negativbefunde der Arthrosonographie in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität	74
Abbildung 25:	Verteilung der Grade 1-3 der Arthrosonographie in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität	75
Abbildung 26:	Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität	76
Abbildung 27:	Odds Ratio der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität	77
Abbildung 28:	Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – MCP-Gelenke.....	78
Abbildung 29:	Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – PIP-Gelenke	78
Abbildung 30:	Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – MTP-Gelenke	79
Abbildung 31:	Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – MCP-Gelenke.....	80
Abbildung 32:	Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – PIP-Gelenke	80
Abbildung 33:	Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – MTP-Gelenke	81
Abbildung 34:	Assoziation der Druckschmerzhaftigkeit mit positivem Power Doppler-Befund.....	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	ACR Klassifikationskriterien von 1987 nach Arnett et al. (1988)	15
Tabelle 2:	Neue ACR/EULAR-Klassifikationskriterien nach Aletaha et al. (2010)	16
Tabelle 3:	Grenzwerte der Krankheitsaktivitätsindices	22
Tabelle 4:	Aufbau einer Vierfeldertafel	42
Tabelle 5:	Berechnung der Gütemaße	42
Tabelle 6:	Berechnung der 95%-Konfidenzintervalle	43
Tabelle 7:	Testbasiertes Konfidenzintervall nach Miettinen	43
Tabelle 8:	McNemar-Test	43
Tabelle 9:	Berechnung der Intra-Klassen-Korrelation	44
Tabelle 10:	Krankheitsaktivitätsindices im Vergleich	45
Tabelle 11:	Charakteristika des Patientenkollektivs.....	47
Tabelle 12:	Charakteristika der Subgruppen Früharthritiden und etablierte rheumatoide Arthritis.....	49
Tabelle 13:	Grayscale-Befunde der Fingerstrahlen MCP I-V von volar	51
Tabelle 14:	Power Doppler-Befunde der Fingerstrahlen MCP I-V von volar und dorsal .	51
Tabelle 15:	Grayscale-Befunde der Fingerstrahlen PIP I-V von volar.....	52
Tabelle 16:	Power Doppler-Befunde der Fingerstrahlen PIP I-V von volar und dorsal....	52
Tabelle 17:	Grayscale- und Power Doppler-Befunde der Handgelenke von dorsal.....	53
Tabelle 18:	Grayscale-Befunde der Zehenstrahlen MTP I-V	53
Tabelle 19:	Power Doppler-Befunde der Zehenstrahlen MTP I-V	54
Tabelle 20:	Verteilung der Grayscale-Grade 0-3 der Kleingelenkregionen von volar und dorsal	54
Tabelle 21:	Grayscale-Befunde der großen Gelenke	56
Tabelle 22:	Power Doppler-Befunde der großen Gelenke	56
Tabelle 23:	Vergleich klinische Untersuchung auf Schwellung und GS-Befunde – kleine Gelenke	57
Tabelle 24:	Vergleich klinische Untersuchung auf Druckschmerz und PD-Befunde - kleine Gelenke	58
Tabelle 25:	Vergleich klinischer Untersuchung auf Schwellung und GS-Befunde – große Gelenke.....	59
Tabelle 26:	Vergleich klinische Untersuchung auf Druckschmerz und PD-Befunde - große Gelenke.....	59

Tabelle 27: Klinische Gelenkuntersuchung auf Schwellung in Abhängigkeit von der Gelenkregion	67
Tabelle 28: Ergebnisse des McNemar-Tests	81

Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Proteine/Peptide
ACR	American College of Rheumatology
APC	antigenpräsentierende Zelle
ARA	American Rheumatism Association
BKS	Blutkörperchensenkung
B-Mode	brightness modulation
CCP	cyclisches citrulliniertes Peptid
CD	cluster of differentiation
CrP	C-reaktives Protein
DAS	disease activity score
DAREA	Disease Activity Index for the assessment of reactive arthritis
DC	dendritische Zelle
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
ECU	extensor carpi ulnaris
EGA	Evaluator Global Assessment
EM	Erstmanifestation
EULAR	European League Against Rheumatism
GS	Grayscale
GSUS	Grayscale-Ultraschall
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HG	Handgelenk
HLA	human leukocyte antigens
ICC	Intra-Klassen-Korrelation
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IP	interphalangeal
KI	Konfidenzintervall
MCP	metacarpophalangeal
MHC	major histocompatibility complex
mg/dl	Milligramm pro Deziliter

min	Minuten
mm	Millimeter
MHz	Megahertz
NPW	negativ prädiktiver Wert
MRT	Magnetresonanztomographie
MTP	metatarsophalangeal
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
OSG	oberes Sprunggelenk
PD	Power Doppler
PDUS	Power Doppler-Ultraschall
PGA	Patient Global Assessment
PIP	proximal interphalangeal
PPW	positiv prädiktiver Wert
PRO	Patient Reported Outcome
PTPN22	Protein Tyrosin Phosphatase N22
TNF	Tumornekrosefaktor
RA	rheumatoide Arthritis
SD	Standardabweichung
SE	Sensitivität
SJC	swollen joint count
SP	Spezifität
sw	Schwellung
TCR	T-Zellrezeptor
TJC	tender joint count
VAS	visuelle Analogskala

1. Einleitung

1.1 Rheumatoide Arthritis

1.1.1 Definition

Das medizinische Wörterbuch Pschyrembel definiert die rheumatoide Arthritis (RA) als „entzündliche Allgemeinerkrankung mesenchymaler Gewebe, meist Manifestation als Synovialitis“ (Pschyrembel 2011, S. 166-167). Diese Beschreibung beinhaltet das Wesentliche der Erkrankung, denn es erwähnt den entzündlichen Charakter, das betroffene Gewebe sowie die Tatsache, dass auch extraartikuläre Manifestationen vorhanden sein können. Deutlich ausführlicher definiert die deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) in ihrem Heft „*Qualitätssicherung in der Rheumatologie*“ die Erkrankung: „Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische, unter Umständen remittierend oder schubweise verlaufende entzündliche, destruierende Gelenkerkrankung (Synovialitis) mit Schwellung, Schmerzen, Tendenz zur Bewegungseinschränkung bis zur Ankylosierung, auch Stabilitätsverlust, Deformierung und Deviationen mehrerer peripherer Gelenke mit entsprechenden Folgezuständen (z. B. Muskelatrophien), oft unter Beteiligung der Sehnenscheiden und der Halswirbelsäule und mit möglichen Manifestationen außerhalb des Bewegungsapparates“ (Michels et al. 2008, S. 59).

1.1.2 Epidemiologie

In ihrem Review analysieren Scott et al. (2010) Studienpopulationen der Jahre 2000-2009. Darin werden eine Prävalenz in der entwickelten Welt von aktuell 0,5 bis 1 % der Erwachsenen angegeben sowie eine jährliche Neuerkrankungsrate (Inzidenz) zwischen 5 und 50 pro 100.000 Personen. In Nordamerika sowie Europa tritt die RA häufiger auf im Vergleich zu Entwicklungsländern. Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz sind mit zunehmendem Alter ansteigend und bei Frauen älter 65 Jahren am größten. Das Geschlechterverhältnis von betroffenen Frauen zu Männern liegt bei 3:1 (vgl. Renz-Polster & Krautzig 2008). Etwa 1,5 Milliarden Euro gab das statistische Bundesamt für die direkten Krankheitskosten der RA in Deutschland im Jahr 2006 an. Die Erkrankung an einer RA führte 2007 unter Erwerbstätigen zu durchschnittlich 43 Krankheitstagen (vgl. Zink et al. 2010).

1.1.3 Ätiopathogenese

Die RA ist eine chronisch verlaufende Autoimmunerkrankung. Ihre Ätiopathogenese ist noch nicht endgültig geklärt. Die Forscher gehen momentan von einer multifaktoriellen Genese aus. Mit etwa 50 % hat dabei die genetische Prädisposition einen großen Anteil am Erkrankungsrisiko (vgl. u.a. van der Woude et al. 2009, MacGregor et al. 2000). Darunter können sich exogene Einflüsse, wie beispielsweise Stress (vgl. Malysheva et al. 2010) und Rauchen (vgl. Scott et al. 2010), krankheitsfördernd auswirken. Die Folge sind dann sich anders verhaltende Synovialzellen, die Ausbildung von Autoantikörpern (d.h. Rheumafaktor und Antikörper gegen citrullinierte Proteine/Peptide (ACPA)) sowie dysregulierte Inflammationskaskaden (Bsp. Überexpression von Tumornekrosefaktor (TNF) und Zytokinen) (vgl. Scott et al. 2010).

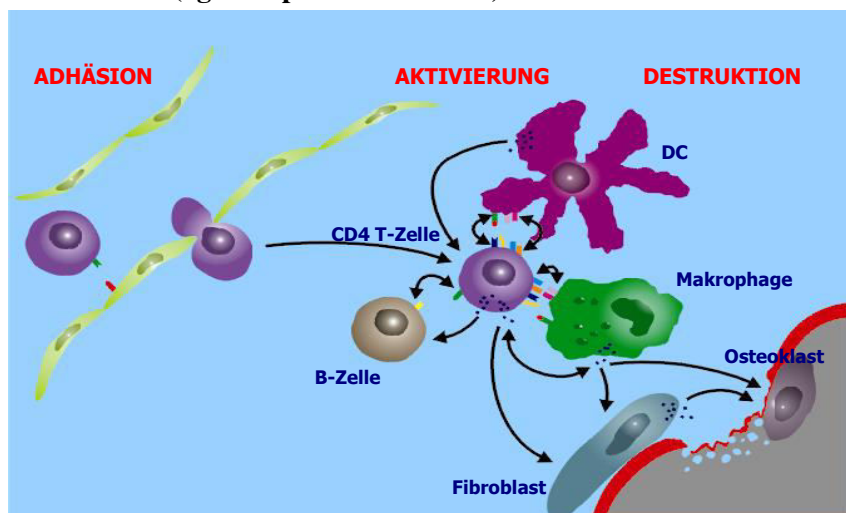
In den letzten Jahren konnten verschiedene Genloki, die mit erhöhtem Erkrankungsrisiko einer RA einhergehen, identifiziert werden. Dazu zählen unter anderen das *Protein Tyrosin Phosphatase N22 (PTPN22)-Gen* und das *Human Leukocyte Antigens (HLA)-DRB1-Gen*, das für die *Major Histocompatibility Complex (MHC) Klasse II Proteine* kodiert und welchem bislang der größte Zusammenhang mit der RA zugesprochen wird (vgl. u.a. Wagner 2011; Scott et al. 2010; Barton & Worthington 2009). Dabei ist weiterhin unklar, ob das *HLA-DRB1-Gen* direkt zur Krankheitsentwicklung beiträgt oder indirekt über die Ausbildung von ACPA zur Krankheitsentstehung führt (vgl. Barton & Worthington 2009). Mit Hilfe der MHC-Proteine werden den T-Zellen Antigene präsentiert. Wie genau die Immuntoleranz durchbrochen wird und es zur Entwicklung einer Autoimmunerkrankung wie der RA kommt, bleibt weiterhin offen und wird rege diskutiert.

Nur ein Forschungsschwerpunkt von vielen ist dabei der mögliche Zusammenhang zwischen HLA-Genen mit so genanntem *shared epitope* und der *Citrullinierung*. Kodiert ein HLA-Gen für ein *shared epitope*, ist das fertige MHC-II-Protein in seiner Peptidbindestelle so konfiguriert, dass es citrullinierte Antigene binden kann. Bei der *Citrullinierung* wird aus der Aminosäure Arginin durch posttranslationale Modifikation die Aminosäure Citrullin. In tierexperimentellen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der *Citrullinierung* und den MHC-II-Proteinen mit *shared epitope* hergestellt (vgl. Hill et al. 2003). Offensichtlich hat die Ausstattung mit *HLA-DRB1-Allelen*, die für das *shared epitope* kodieren, Einfluss auf den ACPA-Status und charakterisiert somit einen Phänotyp der RA (vgl. Huizinga et al. 2005). Der Nachweis des *HLA-DRB1-Allels* sowie die ACPA-positive RA sind prognostisch ungünstig und mit einem schwerwiegenderen Verlauf assoziiert (vgl. u.a. Cooles & Isaacs 2011; Scott et al. 2010; Machold et al. 2007).

Ein weiterer Faktor in der Entstehung der RA ist das veränderte Verhalten einzelner Zellen. Die Synovia enthält Fibroblasten-ähnliche Zellen und Makrophagen-ähnliche Zellen. In der Entstehung von Knochenerosionen werden, vermutlich durch die Aktivierung der Makrophagen-ähnlichen Zellen, proinflammatorische Zytokine freigesetzt und Osteoklasten aktiviert. Zudem findet eine Aktivierung der Fibroblasten statt (vgl. Scott et al. 2010). In Abbildung 1 sind wichtige immunologische Vorgänge einer Autoimmunerkrankung dargestellt. Eine wichtige Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung der chronischen Entzündungsreaktion haben dabei die *CD4-positiven T-Lymphozyten*, das Gleichgewicht zwischen den T-Helferzellen 1, 2 und 17 sowie die *CD25-positiven regulatorischen T-Zellen*. Die naiven *CD4-positiven T-Lymphozyten* sind von der Präsentation der Antigene durch *antigenpräsentierende Zellen* (APC), wie beispielsweise Makrophagen oder dendritische Zellen (DC) mit ihren *MHC-II-Molekülen*, abhängig und werden durch Interaktion über ihren T-Zellrezeptor (TCR) aktiviert. Dadurch differenziert sich die aktivierte *CD4-positive T-Zelle* in eine spezialisierte T-Helferzelle. Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass eine weitere Subpopulation der T-Helferzellen, die Th-17-Zellen, ebenso an der Entstehung und Aufrechterhaltung der Inflammation bei der rheumatoiden Arthritis beteiligt sind (vgl. Leipe et al. 2009). Die Inflammationskaskade ist in Gang gesetzt und wird durch proinflammatorische Zytokine wie Interferon- γ (IFN- γ), Interleukin-2 (IL-2), IL-17 und Lymphotoxin- α weiter verstärkt, indem dadurch beispielsweise Makrophagen, Fibroblasten, B-Zellen oder Osteoklasten aktiviert werden. Durch die Aktivierung der Osteoklasten kommt es zu struktureller Schädigung der Knochen, den so genannten Knochenerosionen (vgl. u.a. Cooles & Isaacs 2011; Scott et al. 2010; Skapenko et al. 2005).

Abbildung 1: CD4-positive T-Zellen und Autoimmunität

(vgl. Skapenko et al. 2005)



Anmerkungen: CD = cluster of differentiation; DC = dendritische Zelle

1.1.4 Klassifikation der rheumatoiden Arthritis

Zur frühen Diagnose und Behandlung der Erkrankung mit dem Ziel einer bestmöglichen Prognose („*window of opportunity*“, vgl. Quinn & Emery 2003) sind geeignete Klassifikationskriterien sowie Parameter zur Aktivitätsbestimmung in der Therapieverlaufskontrolle und Untersuchungsmethoden wichtig, die eine hohe Sensitivität bei der Detektion einer Früharthritis aufweisen. Momentan finden insbesondere zwei Klassifikationskriterien der RA Verwendung: Seit 1987 existieren die *American College of Rheumatology (ACR) Kriterien* der RA. Sie werden nun durch die *neuen ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) Klassifikationskriterien von 2010* insbesondere in Hinblick auf eine frühe Diagnose ergänzt.

American College of Rheumatology Klassifikationskriterien von 1987

Arnett et al. publizierten 1988 noch unter dem Namen der *American Rheumatism Association (ARA)* die *ARA 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. Diese Klassifikationskriterien lösten die zuvor bestehenden *ARA criteria* und *New York criteria* ab. Arnett et al. stellten die neuen Kriterien mit Hilfe computergestützter Analysen zusammen. Dabei analysierten sie die Daten zweier Kollektive: einer 262 Rheumapatienten umfassenden Gruppe und einer 262 Personen umfassenden Kontrollgruppe. Diese Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die nicht an RA erkrankt waren, jedoch an anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, wie beispielsweise systemischem Lupus erythematoses, litten. Aus einer Liste an klinischen Parametern, wie unter anderen Morgensteifigkeit oder der klinischen Untersuchung bestimmter Gelenkregionen, die eine Expertengruppe auswählte, wurden jene in die Kriterien aufgenommen, die am besten zwischen einer RA und anderen rheumatischen Erkrankungen sowie gesunden Personen diskriminieren konnten. Daraus resultierten die *ACR Kriterien von 1987*. Die *ACR Kriterien von 1987* bestehen aus sieben Unterpunkten: (1) Morgensteifigkeit, (2) Arthritis in drei oder mehr Gelenkregionen, (3) Arthritis der Fingergelenke, (4) symmetrische Arthritis, (5) Rheumaknoten, (6) Rheumafaktor und (7) typische radiologische Veränderungen (vgl. Tabelle 1). Zu einer positiven Klassifikation als Rheumapatient kommt es, sobald der Patient vier der sieben Kriterien erfüllt. Dabei müssen die Kriterien 1-4 für mindestens sechs Wochen erfüllt und die Synovialitis durch einen Arzt bestätigt sein (vgl. Arnett et al. 1988).

Tabelle 1: ACR Klassifikationskriterien von 1987 nach Arnett et al. (1988)

Kriterium	Definition
1. Morgensteifigkeit	Morgensteifigkeit, die für mindestens eine Stunde besteht.
2. Arthritis in ≥ 3 Gelenkregionen	Mindestens drei der 14 möglichen Gelenkregionen werden in der Gelenkuntersuchung als geschwollen getastet. Linke und rechte MCP-, PIP-, Hand-, Ellbogen-, Knie-, Sprunggelenk und MTP-Gelenke werden untersucht.
3. Arthritis in Gelenken der Hand	Mindestens eine Schwellung in den MCP-, PIP- oder Handgelenken
4. symmetrische Arthritis	gleichzeitige Beteiligung derselben Gelenkregionen beider Seiten. Bei MCP-, PIP- oder MTP-Gelenken bedarf es keiner absoluten Symmetrie.
5. Rheumaknoten	
6. Rheumafaktor	erhöhter Serum-Rheumafaktor mit standardisierter Methode
7. radiologische Veränderungen	RA-typische radiologische Veränderungen in p.a. Röntgenaufnahme der Hand und des Handgelenks. Erosionen oder eindeutige Knochendekalzifizierung.

Anmerkungen: Klassifikation zur RA bei Vorhandensein von vier der sieben Kriterien; Kriterien 1-4 müssen seit mindestens sechs Wochen vorhanden sein; MCP = metacarpophalangeal; PIP = proximal interphalangeal; MTP = metatarsophalangeal; p.a. = posterior-anterior

Neue American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Klassifikationskriterien von 2010

Die *ACR Kriterien von 1987* sind entwickelt worden, um eine RA sicher von Arthritiden anderer Genese abgrenzen zu können, weshalb die Kriterien aus Unterpunkten bestehen, wie beispielsweise Erosionen, die 25 Jahre nach der Veröffentlichung der Kriterien zu den Spätmanifestationen gezählt werden können und durch moderne Therapiestrategien zu verhindern versucht werden. Da die bisher übliche Klassifikation durch die *ACR Kriterien von 1987* zu unsensitiv bei der Erfassung eines Frühstadiums der rheumatoiden Arthritis war, entwickelten Aletaha et al. (2010) neue Klassifikationskriterien.

Die neuen Kriterien bestehen aus (1) der Gelenkbeteiligung, (2) der Serologie, (3) der Akute-Phase-Reaktanten und (4) der Dauer der Symptome. In diesen vier Kategorien können unterschiedlich hohe Punktwerte vergeben werden (vgl. Tabelle 2). Die Gelenkbeteiligung steht dabei im Mittelpunkt. Hierbei werden bei einer Gelenkbeteiligung von nur einem großen Gelenk null Punkte vergeben bis hin zu fünf Punkten, wofür mehr als zehn Gelenke, darunter mindestens ein kleines, involviert sein müssen. Allerdings erhalten im Vergleich zu anderen Klassifikationskriterien, wie den *ACR Kriterien von 1987*, die labordiagnostischen Parameter eine deutlich stärkere Gewichtung. In insgesamt zwei

Kategorien werden diese Befunde gewichtet. Die Serologie mit den Parametern Rheumafaktor negativ und ACPA negativ wird mit null Punkten gewertet, während die prognostisch schlechte Konstellation des hochpositiven Rheumafaktor oder hochpositiven ACPA drei Punkte erhält. Hochpositiv ist definiert als die dreifache Überschreitung des oberen Grenzwertes. Sowohl in der Kategorie Serologie als auch der Akute-Phase-Reaktanten muss mindestens ein Testergebnis vorliegen, um überhaupt zu einer Klassifikation zu gelangen. Hierbei werden null Punkte für ein normales C-reaktives Protein (CrP) und eine normale Blutkörperchensenkung (BKS) gezählt. Einen Punkt erhält der Patient bei erhöhtem CrP-Wert oder erhöhter BKS. Die Dauer der Symptome wird in weniger als sechs Wochen und mehr als sechs Wochen unterteilt. Dabei ist die Aussage des Patienten entscheidend, wie lange er bereits unter Symptomen leidet und nicht die Zeit, die der Patient in Behandlung ist (vgl. Aletaha et al. 2010).

Tabelle 2: Neue ACR/EULAR-Klassifikationskriterien nach Aletaha et al. (2010)

Klassifikationskriterium	Punkte
1. Gelenkbeteiligung:	
- 1 großes Gelenk	0
- 2-10 große Gelenke	1
- 1-3 kleine Gelenke (mit/ohne großes Gelenk)	2
- 4-10 kleine Gelenke (mit/ohne großes Gelenk)	3
- > 10 Gelenke (mindestens 1 kleines Gelenk)	5
2. Serologie:	
- Rheumafaktor negativ und ACPA negativ	0
- Rheumafaktor niedrig positiv oder ACPA niedrig positiv	2
- Rheumafaktor hoch positiv oder ACPA hoch positiv	3
3. Akute-Phase-Reaktanten:	
- CrP normal und BKS normal	0
- CrP erhöht oder BKS erhöht	1
4. Symptombdauer:	
- < 6 Wochen	0
- > 6 Wochen	1

Anmerkungen: Klassifikation als RA bei $\geq 6/10$ Punkten; bei bereits lang bestehender Erkrankung und zuvor stattgefundener Klassifikation oder charakteristischen Erosionen ist eine Klassifikation ebenso möglich; kleine Gelenke sind: MCP-, PIP-, IP-, MTP-Gelenke II-V und Handgelenke; große Gelenke sind: Ellbogen-, Schulter-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenke; mindestens ein Ergebnis wird benötigt bei Serologie und Akute-Phase-Reaktanten; hochpositives Ergebnis der Serologie entspricht einem Wert \geq des dreifachen oberen Grenzwertes

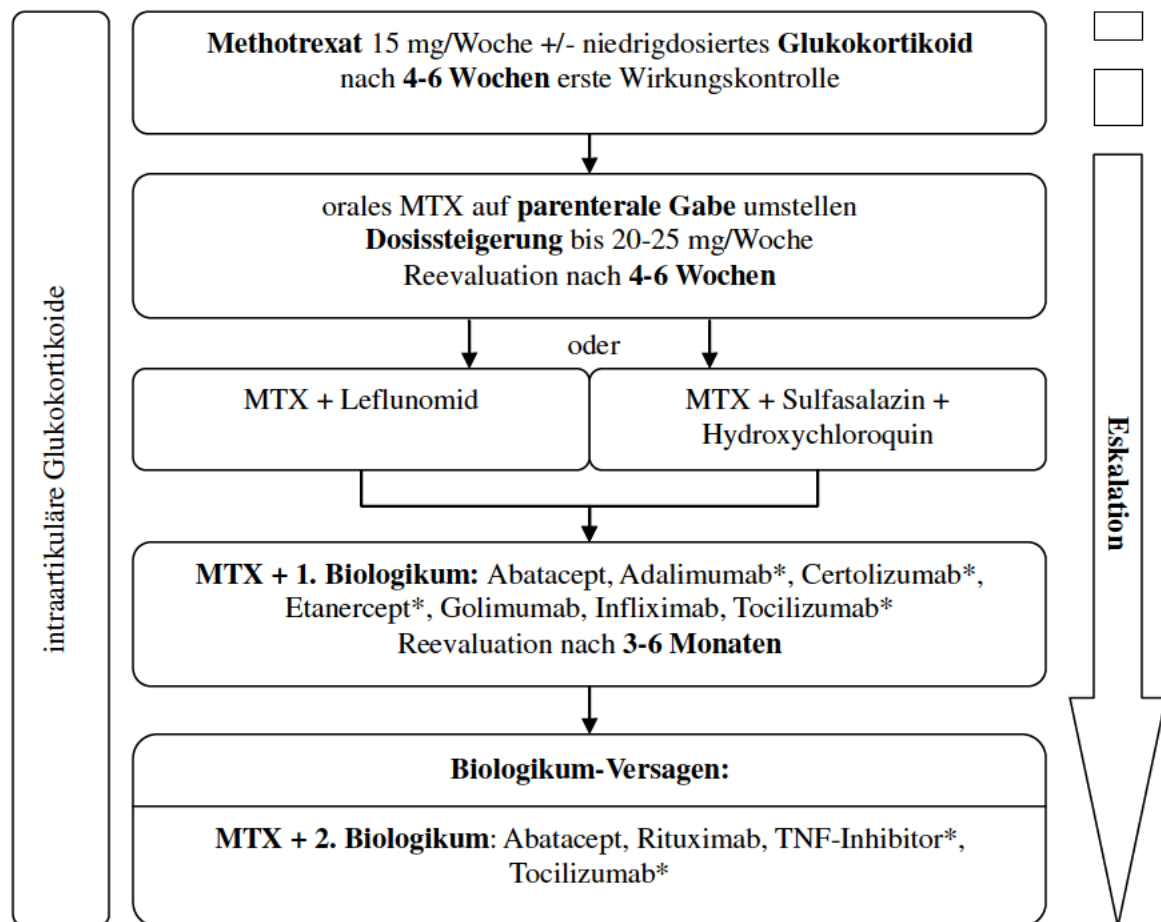
Patienten, die an einer Früharthrititis leiden, können nun dank der *neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010* schneller einer Therapie zugeführt werden, als dies bisher durch die *ACR Kriterien von 1987* möglich war. Die neuen Klassifikationskriterien weisen eine höhere Sensitivität bei etwas niedrigerer Spezifität im Vergleich zu den *ACR Kriterien von 1987* auf (Sensitivität 62 % zu 38 % und Spezifität 78 % zu 93 % vgl. Cader et al. 2011; Sensitivität 85 % zu 76 % und Spezifität 50 % zu 59 % vgl. Britsemmer et al. 2011). Allerdings darf der Nachteil einer Überdiagnostizierung und somit einer Überbehandlung aufgrund einer höheren Sensitivität der neuen Kriterien nicht außer Acht gelassen werden (vgl. u. a. Cader et al. 2011; Britsemmer et al. 2011).

1.1.5 Therapieprinzipien

Sowohl bei der frühen als auch bei der etablierten RA gibt es deutsche und europäische Leitlinien für das therapeutische Vorgehen (vgl. u.a. Krüger et al. 2012; Schneider et al. 2011; Smolen et al. 2010b). Diese Leitlinien empfehlen den Start einer Therapie bereits ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. In den ersten Wochen der Erkrankung besteht das so genannte „*window of opportunity*“ (vgl. Quinn & Emery 2003). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass der frühzeitige Therapiebeginn zu besseren Langzeitverläufen führt als ein verzögerter Beginn (vgl. u.a. Gremese et al. 2012; Bosello et al. 2011; van der Linden et al. 2010; Quinn & Emery 2003; Lard et al. 2001). Als Erstlinientherapie steht Methotrexat zur Verfügung. Es gehört zur Gruppe der *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARDs) und kann nachweislich die Manifestationen der RA, unter anderen Gelenkschwellungen und Gelenkschmerzen, allgemeine Entzündungsreaktion sowie radiologische Progression, hemmen (vgl. u.a. Wevers-de Boer et al. 2012; Gaujoux-Viala et al. 2010; Goekoop-Ruiterman et al. 2005). Je nach Ansprechen auf diese Therapie sind gegebenenfalls weitere DMARDs nötig, die entweder anstelle oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Für therapierefraktäre Verläufe stehen seit mehr als zehn Jahren Biologika als Zweit- beziehungsweise Drittlinientherapien zur Verfügung (vgl. Krüger et al. 2012; Therapiealgorithmus Abbildung 2). Neben den genannten DMARDs haben auch niedrigdosierte und befristet eingesetzte systemische Glukokortikoide ihren Stellenwert, insbesondere während der therapeutischen Lücke bis zum Wirkungseintritt der DMARD-Therapie in vier bis sechs Wochen. Darüber hinaus finden Glukokortikoide auch intra-artikuläre Anwendung, beispielsweise bei einzelnen entzündlich aktiven Gelenken trotz einer ansonsten suffizienten Basistherapie (vgl. Hetland et al. 2012). Der Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ist vor diesem Hintergrund deutlich zurück-

gegangen und dient üblicherweise der Bedarfsmedikation bei Schmerzspitzen. Neben der medikamentösen Therapie haben physikalisch-medizinische Maßnahmen sowie in fortgeschrittenen Fällen rheumachirurgische Verfahren ihren Platz in der Therapie der RA (vgl. Scott et al. 2010).

Abbildung 2: Therapiealgorithmus in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis
(in Anlehnung an Krüger et al. 2012)



Anmerkungen: MTX = Methotrexat; TNF = Tumornekrosefaktor; mg = Milligramm; * Zulassung als Monotherapie falls MTX nicht gegeben werden kann

Das erklärte Ziel der so genannten „*Treat to Target*“-Philosophie in der Behandlung der RA ist die Remission. Mit einer frühzeitigen Klassifikation als Rheumapatient und einer schnell eingeleiteten Therapie wird diese je nach Definition der Remission in 10-50 % erreicht (vgl. Scott et al. 2010). Weitere Ziele sind die Erhaltung der Arbeitskraft, die Erhaltung der Funktionsfähigkeit im Alltag sowie vor allem das Verhindern eines erosiven Verlaufs (vgl. u.a. Scott et al. 2010; Smolen et al. 2010a; Renz-Polster & Krautzig 2008).

1.2 Klinische Parameter dieser Studie

Damit klinische Studien untereinander besser vergleichbar sind und die gleichen Endpunkte gemessen werden, hat sich die internationale rheumatologische Fachwelt auf ein Minimum der in einer klinischen Studie in der Rheumatologie verwendeten Endpunkte geeinigt, die so genannten „*Core Set Variables*“. Die EULAR gibt in ihrem Handbuch (2004) dazu folgende Liste mit acht Endpunkten heraus, von denen bis auf den letztgenannten Unterpunkt, aufgrund der kurzen Studiendauer, in der vorliegenden Studie alle erhoben wurden: (1) Anzahl geschwollener Gelenke, (2) Anzahl schmerzhafter Gelenke, (3) Patienteneinschätzung des Schmerzes durch eine visuelle Analogskala (VAS), (4) Patienteneinschätzung der globalen Krankheitsaktivität durch eine VAS, (5) Untersuchereinschätzung der globalen Krankheitsaktivität durch eine VAS, (6) Akutphase-Parameter im Labor bestimmen, (7) Beurteilung der Funktionsfähigkeit, (8) radiologische Begutachtung bei Studien, deren Dauer mindestens 1 Jahr beträgt (vgl. van Riel et al. 2004).

1.2.1 Klinische Gelenkuntersuchung

Die EULAR gibt in ihrem *EULAR Handbook Of Clinical Assessments In Rheumatoid Arthritis* eine Empfehlung, wie die Erhebung des Gelenkstatus erfolgen soll. Im Wesentlichen werden dabei entweder 28 oder 66 beziehungsweise 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung untersucht (vgl. van Riel et al. 2004).

Jede Untersuchungsmethode ist abhängig vom Untersucher, der sie durchführt. Deshalb ist auch bei der klinischen Gelenkuntersuchung das erklärte Ziel, durch Standardisierung der Untersuchungstechnik sowie der Definitionen für pathologische Befunde und der dichotomen Bewertung eines Gelenks als normal oder abnormal eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Untersuchern (*Interobserver Reliabilität*) und zwischen verschiedenen Untersuchungen eines Untersuchers (*Intraobserver Reliabilität*) zu gewährleisten. Grünke et al. (2010) konnten zeigen, dass durch gezieltes Training eine bessere Übereinstimmung zu erreichen ist.

Die Gelenkschwellung ist nach EULAR-Handbuch definiert als eine „soft tissue swelling of the joint which is detectable along the joint margins. When a synovial effusion is present it invariably means the joint is swollen.“ (van Riel et al. 2004, S. 13). Bei der Untersuchung kann mit zwei gegenübergestellten Fingern eine Fluktuation festgestellt werden. Teilweise sind auch Bewegungsumfangseinschränkungen Hinweise auf eine Gelenk-

schwellung (vgl. van Riel et al. 2004). Auch zur Druckschmerzhaftigkeit eines Gelenks gibt es eine Definition der EULAR. Diese ist gegeben, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind: „pain at rest with pressure (for instance metacarpophalangeal and wrist joints); pain on movement of the joint (for instance shoulders and tarsal joints); or from questioning about joint pain (for instance hips and cervical spine).” (van Riel et al. 2004, S. 13). Um die Qualität der Druckschmerzhaftigkeit einheitlich zu beurteilen, lautet die Empfehlung, mit den untersuchenden Fingern bis zum beginnenden Erblassen des Nagelbetts anzudrücken (vgl. van Riel et al. 2004).

In der klinischen Untersuchung der Gelenke wird die Schwellung eines Gelenks durch den Rheumatologen beurteilt. Die Druckschmerzhaftigkeit jedoch wird vom Patienten subjektiv mitgeteilt und zählt somit streng genommen zu den patientenabhängigen Variablen (vgl. Smolen et al. 2003).

1.2.2 Labordiagnostik

In den *neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010* erfährt die Labordiagnostik eine stärkere Gewichtung und auch im Rahmen der Aktivitäts- und Krankheitsverlaufsbestimmung der RA ist sie zentraler Bestandteil. Zudem ist die Bestimmung der Laborwerte ein wichtiges Kriterium zur Charakterisierung eines Patientenkollektivs, speziell im Rahmen klinischer Studien (vgl. u.a. Aletaha et al. 2010; Aletaha & Smolen 2009; van Riel et al. 2004).

Die Laborbestimmung in dieser wissenschaftlichen Arbeit umfasst die Parameter CrP in Milligramm pro Deziliter (mg/dl), BKS in Millimetern (mm) pro Stunde sowie die immunologischen Parameter Rheumafaktor und ACPA.

Anhand der Autoantikörper ACPA und Rheumafaktor lässt sich das Patientenkollektiv gut charakterisieren. Der Rheumafaktor dient der Differenzierung in seropositive RA und seronegative RA. Das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein dieser Antikörper determiniert unterschiedlich schwere Verlaufsformen der Erkrankung (vgl. Machold et al. 2007).

Die Bestimmung der Akute-Phase-Reaktanten, wie CrP und BKS, gibt eine unspezifische Auskunft über das Vorliegen einer Entzündungsreaktion im Körper. Die BKS hat geschlechts- und altersspezifische Normbereiche. Nach den Angaben des *Instituts für Laboratoriumsmedizin* des Klinikums der Universität München sind pathologische BKS Einstundenwerte bei Frauen unter 50 Jahren ab > 20 mm und bei Männern unter 50 Jahren ab > 15 mm. Für Frauen älter als 50 Jahre gelten BKS-Werte > 30 mm und für Männer

älter als 50 Jahre > 20 mm als auffällig. Der Normbereich des CrP liegt bei $\leq 0,5$ mg/dl. Sowohl das CrP als auch die BKS sind nicht spezifisch für die RA, sondern sind bei vielen Entzündungsgeschehen erhöht. Allerdings korrelieren sie gut mit anderen Aktivitätsvariablen und sind sensitiv für Veränderungen (vgl. van Riel et al. 2004). Dies ist auch der Grund, weshalb diese Entzündungsparameter ihren Platz in der Berechnung der Krankheitsaktivitätsindices gefunden haben.

1.2.3 Krankheitsaktivitäts- und Verlaufsparemeter

Krankheitsaktivitätsindices wurden entwickelt, um einschätzen zu können, wie aktiv die RA bei einem Patienten aktuell ist. Die Indices beinhalten die wichtigsten Aktivitätsparameter und drücken durch eine Zahl den Aktivitätsgrad aus. Für die einzelnen Indices wurden Cut-offs errechnet, nach denen die Werte eine hohe, mittlere oder niedrige Krankheitsaktivität anzeigen. Die Aktivitätsbestimmung hat direkten Einfluss auf Therapieentscheidungen des Rheumatologen nach dem „*Treat to Target*“-Prinzip (vgl. Smolen et al. 2010a) und dient dem Therapiemonitoring (vgl. Aletaha & Smolen 2009).

Disease Activity Score 28

Der *Disease Activity Score 28* (DAS 28) ist ein zusammengesetzter Score, der neben der Patienteneinschätzung und der BKS die Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke aus 28 untersuchten Gelenken verwendet. Ein Vorteil des DAS 28 liegt in der schnellen Evaluation des Gelenkstatus. Ein möglicher Nachteil ist die Tatsache, dass die Zehen- und Sprunggelenke nicht mit in die Berechnung eingehen, was bei Patienten, die besonders in diesen Gelenkregionen ihre Schwellung und Entzündung haben, eine falsch niedrige Aktivität widerspiegeln kann. Die Berechnung des DAS 28 ist komplex, wie an folgender Formel zur Berechnung des DAS 28 zu erkennen ist (vgl. Prevoo et al. 1995):

$$\text{DAS 28} = 0.56 \times \sqrt{(\text{TJC 28})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{SJC 28})} + 0.70 \times \log_{10}(\text{BKS}) + 0.014 \times \text{GH}$$

Die umständliche Berechnung des DAS 28 nahmen Aletaha & Smolen (2009) als Motivation zur Entwicklung zweier noch stärker vereinfachter Aktivitätsindices, des *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) und des *Clinical Disease Activity Index* (CDAI).

Simplified Disease Activity Index

Der SDAI ging aus dem *Disease Activity Index for the assessment of reactive arthritis* (DAREA) hervor. Durch die Summation der wichtigsten Kernvariablen der Krankheits-

aktivität ergibt sich ein verlässlicher Index zur Bestimmung des Aktivitätsgrades. Anders als beim DAS 28 wird für die Addition des SDAI nicht zwingend ein Hilfsmittel zur Berechnung benötigt. Der SDAI errechnet sich aus der Summation des *Tender Joint Count* 28 (TJC 28), *Swollen Joint Count* 28 (SJC 28), *Patient Global Assessment* (PGA), *Evaluator Global Assessment* (EGA) und CrP (vgl. Aletaha & Smolen 2009). Die Formel zur Berechnung des SDAI lautet:

$$\text{SDAI} = \text{SJC 28} + \text{TJC 28} + \text{PGA} + \text{EGA} + \text{CrP}$$

Clinical Disease Activity Index (CDAI)

Noch stärker vereinfacht, indem auch die Labordiagnostik in Form des CrP eliminiert wurde, präsentiert sich die Berechnung der Krankheitsaktivität mit Hilfe des CDAI. Der CDAI wird somit berechnet aus:

$$\text{CDAI} = \text{SJC 28} + \text{TJC 28} + \text{PGA} + \text{EGA}$$

Dadurch ist es dem Rheumatologen möglich, allein durch seine klinischen Untersuchungsergebnisse und persönliche Einschätzung sowie der Angabe des Patienten über dessen Selbsteinschätzung der Aktivität direkt einen Wert zur Bestimmung der Krankheitsaktivität zu errechnen. Dies ist der größte Vorteil des CDAI, da alle notwendigen Variablen direkt vom behandelnden Arzt erhoben und addiert werden können. Dies ermöglicht eine schnelle Einschätzung der Aktivität und macht ein schnelles Entscheiden vor Ort möglich. Beide Aktivitätsindices korrelieren gut mit dem DAS 28 und dem *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) sowie den radiologischen Veränderungen (vgl. Aletaha & Smolen 2009).

Die Grenzwerte der einzelnen Krankheitsaktivitätsindices zeigt nachfolgend Tabelle 3.

Tabelle 3: Grenzwerte der Krankheitsaktivitätsindices
(vgl. Aletaha & Smolen 2009)

Krankheitsaktivität:	DAS 28	SDAI	CDAI
Remission	< 2,6	≤ 3,3	≤ 2,8
niedrig	< 3,2	≤ 11	≤ 10
moderat	< 5,1	≤ 26	≤ 22
hoch	≥ 5,1	> 26	> 22

Anmerkungen: Zahlenwerte = Grenzwerte der Krankheitsaktivität der jeweiligen Krankheitsaktivitätsindices; DAS 28 = *Disease Activity Score* 28; SDAI = *Simplified Disease Activity Index*; CDAI = *Clinical Disease Activity Index*

1.2.4 Patient Reported Outcomes

Ein wichtiges Untersuchungsinstrument in der Rheumatologie sind die *Patient Reported Outcomes* (PROs). Hierbei handelt es sich um direkte Verfahren, um von Patienten zu erfahren, wie sie sich unter den momentanen Umständen fühlen und wie sehr sie ihre Erkrankung im alltäglichen Leben behindert.

In dieser wissenschaftlichen Arbeit werden mehrere PROs erfasst. Die Patienten füllen den HAQ aus, werden nach der morgendlichen Steifigkeit der Gelenke befragt und beantworten zwei Fragen zu Krankheitsaktivität und Schmerzen unter Anwendung der VAS.

Health Assessment Questionnaire

Fries et al. (1980) entwarfen einen Fragebogen, der das Therapieansprechen aus Patientensicht messen sollte. Sie beschränkten sich dabei auf die Messung der fünf Dimensionen „death, discomfort, disability, drug (therapeutic) toxicity, and dollar cost“ (Fries et al. 1980, S. 137) um das Wohlbefinden beziehungsweise die Funktionseinschränkung des individuellen Patienten zu erheben. Die damalige Arbeit war die Grundlage für den ausführlichen HAQ, den Full-HAQ, der bis heute eine regelmäßige Aktualisierung erfährt. Neben diesem ausführlichen Fragebogen hat sich vor allem eine Kurzversion, der *HAQ-Disability Index* (HAQ-DI) etabliert. Beide Versionen des HAQ bewiesen mehrfach ihre Validität, Reliabilität, Anpassungsfähigkeit und Benutzerfreundlichkeit (vgl. u.a. Bruce & Fries 2003; Ramey et al. 1992). Der HAQ-DI erfasst die krankheitsassoziierte Funktionseinschränkung und hat in der heutigen Therapieverlaufskontrolle und in klinischen Studien einen festen Platz.

Bei dem in dieser Arbeit verwendeten HAQ (vgl. Abbildungen A1-A3) handelt es sich um den HAQ-DI. Diesen gibt es in vielen Übersetzungen. Die Patienten dieser Studie bekamen die deutschsprachige Ausgabe vorgelegt (vgl. Bruce & Fries 2005).

Morgensteifigkeit

Die Patienten dieser Studie wurden nach dem Vorhandensein von morgendlicher Steifigkeit gefragt und darum gebeten, die Dauer dieser Steife in Minuten anzugeben. Nach der Auswertung einer Befragung von 24 Patienten veröffentlichten Lineker et al. (1999) die Definition: „slowness or difficulty moving the joints when getting out of bed or after staying in one position too long, which involves both sides of the body and gets better with movement.“ (Lineker et al. 1999, S. 1052). Buttgerit et al. (2008) maßen die Morgensteifigkeit mit Hilfe eines Tagebuchs, in das die morgendliche Steifigkeit eingetragen werden konnte.

Visuelle Analogskalen

VAS sind 100 mm lange Linien ohne metrische Einteilung zur Bestimmung der subjektiven Einschätzung eines bestimmten Merkmals durch den Patienten. Die Beschriftung der Skala enthält lediglich die Null und die 100. Der Patient wird aufgefordert, die Ausprägung eines Merkmals anhand eines senkrechten Strichs zwischen null und 100 zu bewerten. Anschließend wird bei der Auswertung die Strecke von null bis zum eingezeichneten Strich des Patienten abgemessen und als numerischer Wert eingetragen. Auf diese Weise werden die Selbsteinschätzung des Patienten bezüglich seiner Krankheitsaktivität, die Stärke der Schmerzen während der letzten sieben Tage und die Einschätzung des Arztes bezüglich der Krankheitsaktivität abgefragt. Die VAS hat ihre Validität und Änderungssensitivität in mehreren Studien belegt (vgl. u.a. Rau & Genth 2008; Hasson & Arnetz 2005; Tiplady et al. 1998; Buchbinder et al. 1995; Anderson & Chernoff 1993; Price et al. 1983). Die verwendeten VAS sind im Anhang aufgeführt (vgl. Abbildung A4; Abbildung A6).

1.3 Arthrosonographie bei rheumatoider Arthritis

1.3.1 Grayscale-Einstellung

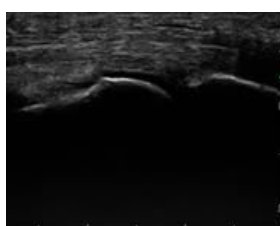
Die Standard-Aufnahmetechnik ist die Grayscale (GS)-Einstellung, auch B-Mode (= englisch, brightness modulation) genannt. Hierbei sieht der Untersucher ein Schwarzweiß-Bild mit unterschiedlichen Grauabstufungen auf dem Bildschirm. Die von der Ultraschallsonde ausgesandten Schallwellen dringen dank des Kontaktgels in das zu untersuchende Gewebe ein. Werden Schallwellen an Gewebestrukturen reflektiert, so treffen sie wieder auf die Ultraschallsonde. Die reflektierten Ultraschallwellen werden dann in elektrische Signale umgewandelt und ein weißer Punkt repräsentiert diese Stelle der Reflexion im Bild. Grundlage für die Abstufung in verschiedenen starke Signale ist der Impedanzunterschied der Grenzflächen, also der unterschiedlichen Schallleitungsgeschwindigkeit zweier angrenzender Medien. Stark reflektierendes Gewebe ist beispielsweise der Cortex des Knochens, welcher von Ultraschallwellen nicht durchdrungen werden kann. Wohingegen Wasser viel weniger reflektiert und somit als dunkle Bildpunkte, auch echoarm genannt, abgebildet wird. Wenn zwei nebeneinander liegende Gewebestrukturen den Schall jedoch gleich schnell leiten, sind sie im Bild nicht oder nur sehr schwer zu differenzieren aufgrund des zu geringen Impedanzunterschiedes (vgl. Harland & Sattler 1998).

Das ständig neu entstehende Bild zeigt ein Schnittbild der untersuchten Region in Echtzeit. Der Untersucher kann sowohl anatomische Querschnitt- als auch Längsschnittbilder produzieren oder den Ultraschallkopf entlang bestimmter Strukturen, wie beispielsweise einer Sehne, führen.

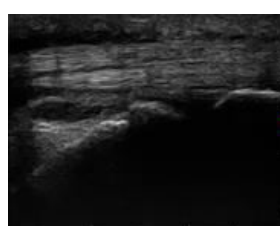
Im GS-Modus werden die Gelenke auf das Vorliegen einer Pathologie im Bereich des Gelenks selbst sowie der Sehnen und Sehnenscheiden untersucht. Dabei kann zwischen den verschiedenen Pathologien, wie Erguss, synovialer Hypertrophie, Tenosynovialitis, Enthesiopathie und Knochenerosionen, unterschieden werden. Die einheitlichen Definitionen für diese Pathologien wurden von der *Outcome Measures In Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT) Ultrasound Special Interest Group* in einem Konsensverfahren von Experten erörtert und veröffentlicht, um eine bessere Standardisierung der Arthrosonographie zu erreichen (vgl. Wakefield et al. 2005). Synovialitis bezeichnet das Vorliegen einer Kapseldistension im Sinne einer mit Synovialflüssigkeit gefüllten Kapsel und/oder einer synovialen Hypertrophie. Die Bewertung der Befunde erfolgt mit Hilfe eines semiquantitativen Graduierungssystems, das eine Synovialitis von 0 = nicht vorhanden, 1 = mild, 2 = moderat und 3 = schwer, einteilt. Wenn das Gelenk einen Normalbefund aufweist, erhält es Grad 0. Bei einer minimalen Kapseldistension, die einer echoarmen bis echofreien schmalen Linie entlang des Knochens entspricht, wird Grad 1 vergeben. Wenn sich die erweiterte Kapsel und das Gelenkköpfchen auf gleicher Höhe befinden, ist die Bedingung für Grad 2 erfüllt und eine konvexe Anhebung der Kapsel über beide Gelenkköpfchen hinweg wird als Grad 3 bewertet (vgl. Backhaus et al. 2009).

Vor der semiquantitativen Einteilung in vier Grade von 0-3 wurden auch quantitative Einteilungen angewandt, bei welchen die Kapseldistensionen vermessen wurden und anhand bestimmter Grenzwerte die Gradeinteilungen vorgenommen wurden. Allerdings bewies die semiquantitative Graduierung eine sehr gute Korrelation zur quantitativen Einteilung in der Arbeit von Scheel et al. (2005), weshalb auch in der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit die semiquantitative Graduierung Anwendung findet.

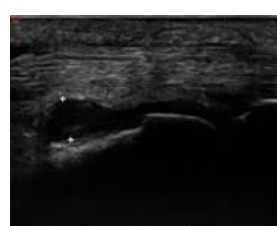
Abbildung 3: Befundbeispiele für die Graduierungen 0-3 im Grayscale-Modus
(eigene Aufnahmen)



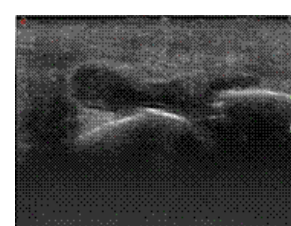
Grad 0



Grad 1



Grad 2



Grad 3

1.3.2 Power Doppler-Einstellung

Die Grundlage der Power Doppler (PD)-Untersuchung bildet die Beobachtung Christian Dopplers aus dem Jahr 1842, dass sich die Frequenz der Schallwellen ändert in Abhängigkeit davon, ob sich Sender und Empfänger aufeinander zu bewegen oder sich voneinander entfernen. Dies wird als *Doppler-Effekt* bezeichnet (vgl. u.a. Meschede 2010; Brockhaus 1988, S. 619).

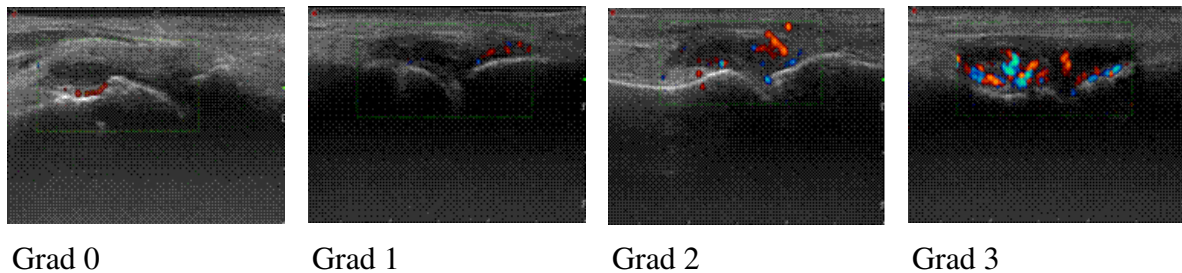
Bei den Ultraschalluntersuchungen der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wurde zusätzlich zur Untersuchung des Gelenks im GS-Modus der PD-Modus aktiviert, um eine mögliche synoviale Hyperperfusion der entzündeten Gelenke zu detektieren. Das gleichzeitige Darstellen des GS-Schnittbildes und der synovialen Perfusion mit Hilfe des Power Dopplers wird Dopplersonographie genannt. Der Bereich, in dem der Blutfluss dargestellt werden soll, kann vom Untersucher eingestellt werden. Bei der Führung der Ultraschallsonde muss der Untersucher darauf achten, die Sonde nicht zu stark auf die Oberfläche zu drücken, da sonst kleine Blutgefäße zusammengepresst werden könnten und ein falsch negatives Ergebnis resultiert. Die entsandten Ultraschallwellen werden in diesem Fall von den korpuskulären Anteilen des Blutes reflektiert. Diese können sich sowohl auf den Sender zu als auch von ihm fortbewegen, so dass es zu einer Frequenzverschiebung kommt. Bei der PD-Einstellung wird die Häufigkeit des Auftretens einer Frequenz gezählt und farbkodiert wiedergegeben (vgl. Strunk et al. 2010).

In der rheumatologischen Diagnostik erhält die PD-Untersuchung eine immer wichtigere Rolle. Denn mit dieser Einstellung ist es dem Untersucher möglich, eine intraartikuläre Hyperperfusion oder Hypervaskularität der Synovia darzustellen. Unter der Annahme, dass im Rahmen eines entzündlichen Prozesses eine verstärkte Durchblutung stattfindet und sich im Bereich der hypertrophen Synovia neue Gefäße ausbilden, wird ein positives PD-Signal als bestehende entzündliche Aktivität interpretiert (vgl. Walther et al. 2001). Eine PD-Signal positive synoviale Hypertrophie kann eine andauernde subklinische Krankheitsaktivität widerspiegeln, obwohl der Patient sich klinisch in einer Remission befindet. Zudem hat die PD-Untersuchung einen hohen negativen prädiktiven Wert bezogen auf das Verbleiben in Remission gezeigt. Darüber hinaus korreliert das PD-Signal sehr gut mit dem unspezifischen Entzündungsparameter CrP (vgl. Scirè et al. 2009). Ein zunehmendes, positives PD-Signal dient außerdem als Vorhersagewert für strukturellen Knochenschaden, so genannter Erosionen (vgl. Brown et al. 2008).

Analog zur Einteilung der Befunde im GS-Modus findet die Graduierung bei der PD-

Ultraschalluntersuchung semiquantitativ statt: 0 = kein intraartikuläres Signal, 1 = bis zu drei Farbsignale oder zwei einzelne und ein konfluierendes Farbsignal, 2 = mehr als Grad 1 jedoch insgesamt weniger als die Hälfte des Gelenkbereichs ausgefüllt, 3 = mehr als die Hälfte des intraartikulären Bereichs ist mit Farbsignalen ausgefüllt (vgl. Backhaus et al. 2009).

Abbildung 4: Befundbeispiele für die Graduierungen 0-3 im Power Doppler-Modus
(eigene Aufnahmen)



1.3.3 Durchführung der Ultraschalluntersuchung

Bei einem diagnostischen Instrument wie der Sonographie sind Reliabilität und Validität wichtige Testgütekriterien. Reliabilität bezeichnet dabei das Maß der Reproduzierbarkeit einzelner Untersuchungsergebnisse unter ähnlichen Bedingungen und Validität beschreibt, wie gut beziehungsweise korrekt mit Hilfe der Sonographie zwischen krank und gesund differenziert werden kann (vgl. Weiß 2010). Die Einflussfaktoren sind hierbei die technische Ausstattung, die Erfahrung des Untersuchers und die Standardisierung der Untersuchung (vgl. u.a. Grünke et al. 2010; Backhaus et al. 2006; D'Agostino et al. 2004; Grassi 2003).

Bei der technischen Ausstattung gilt, je hochauflösender, desto besser und desto sensibler ist die Untersuchung. Daher sollte angestrebt werden, kleine, oberflächlich gelegene Gelenke und Strukturen mit einem Linearschallkopf mit hoher Schallfrequenz von beispielsweise 18 Megahertz (MHz) zu untersuchen und bei großen, tiefer gelegenen Gelenken mit einem Linearschallkopf niedriger Frequenz von maximal 12 MHz zu untersuchen (vgl. Backhaus et al. 2006).

Die Erfahrung des Untersuchers spielt bei der Arthrosonographie eine bedeutende Rolle. Denn der Untersucher muss nicht nur die handwerkliche Durchführung mit richtiger Einstellung und Führung der Ultraschallsonde auf der Haut beherrschen, sondern auch die anatomischen Schnittbilder korrekt interpretieren (vgl. u.a. Grünke et al. 2010; D'Agostino et al. 2004).

Ein weiterer wichtiger Beitrag zur Generierung einer guten Reliabilität und Validität ist die Standardisierung der Ultraschalluntersuchung. Dies beinhaltet den Ablauf, die Lagerung des Patienten sowie die Schnittführung an den einzelnen Gelenken. Nur wenn die Untersuchung standardisiert durchgeführt wird, kann sie mit anderen unter ähnlichen Bedingungen durchgeführten Untersuchungen verglichen werden (vgl. u.a. Wakefield et al. 2005; Backhaus et al. 2001). Die Standardschnittebenen sowohl in der Grayscale- als auch in der PD-Einstellung sehen eine Untersuchung der Fingergelenke von volar und dorsal vor (vgl. Backhaus et al. 2001).

1.3.4 Ultraschall im Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren

Um die neue Untersuchungsmethode auf ihr Testgütekriterium Validität mit den Merkmalen Sensitivität und Spezifität zu testen, wurde in den wissenschaftlichen Arbeiten von Scheel et al. (2006) und Backhaus et al. (2002; 1999) auf bereits etablierte bildgebende Verfahren zurückgegriffen. Die Berechnung der Validität setzt eine geeignete Testmethode zur Bestimmung des wahren Ist-Zustandes des Gelenks voraus (vgl. Weiß 2010). Als Goldstandard zum Beweis einer Synovialitis würde die histologische Befundung einer Gewebeprobe dienen. Da die Gewebeentnahme jedoch ein invasives Vorgehen darstellt, konnte sich die Magnetresonanztomographie (MRT) als Referenzstandard etablieren (vgl. u.a. Strunk et al. 2010; Ostendorf et al. 2001; Østergaard et al. 1998). Für die Arthrosonographie wurden als nicht-invasive Referenzmethoden das konventionelle Röntgen, die MRT und die Szintigraphie getestet. Die MRT ist hochauflösend und sensitiv in der Erfassung von Entzündungen, beansprucht jedoch viel Zeit und Kosten und bedarf ebenso eines erfahrenen Radiologen. Das konventionelle Röntgen ist dagegen schlecht in der Früharthritisdagnostik und hat seine Stärken in der Langzeitverlaufskontrolle struktureller Knochenschädigung (vgl. u.a. Scheel et al. 2006; Backhaus et al. 2002; Backhaus et al. 1999).

Im Vergleich mit der konventionellen Röntgenuntersuchung und der klinischen Gelenkuntersuchung weist die Ultraschalldiagnostik an Fingergelenken eine höhere Sensitivität in der Detektion von Entzündungszeichen und Knochenerosionen auf, ohne dabei an Spezifität zu verlieren (vgl. Szkudlarek et al. 2006).

Scheel et al. (2006) und Backhaus et al. (2002; 1999) konnten mit ihren Vergleichsstudien zeigen, dass die Arthrosonographie sensitiver ist in der Detektion der Synovialitis sowie der frühen erosiven Veränderungen des Knochens im Vergleich zur MRT und dem Röntgen. Bei bereits bestehenden Erosionen hatten jedoch die MRT und das Röntgen ihre Vorteile, was von den Autoren mit der schlechteren technischen Ausstattung des Ultraschall-

geräts in der ersten Untersuchung (1999) erklärt wird.

Die Ultraschalluntersuchung birgt keinerlei gesundheitliche Risiken, weder für den Patienten noch für den Untersucher. Zu ihrer Durchführung bedarf es keiner Strahlen, wie etwa bei der Röntgenuntersuchung und Patienten mit Klaustrophobie müssen keine enge Röhre, wie etwa bei der MRT-Untersuchung, fürchten. Zudem kann die Ultraschalluntersuchung am Patientenbett durchgeführt werden und ist in der Regel schneller verfügbar als die MRT oder das Röntgen (vgl. u.a. Laurell et al. 2012; Tamborrini et al. 2010; Delle et al. 2008; Meenagh et al. 2007).

Eine Schwäche der Ultraschalldiagnostik besteht in ihrer Untersucherabhängigkeit. Durch fehlende Erfahrung können falsch positive oder falsch negative Befunde entstehen. D'Agostino et al. (2004) konnten jedoch in ihrer Arbeit zeigen, dass selbst zuvor unerfahrene Rheumatologen nach mindestens 70 durchgeführten Untersuchungen eine ähnliche Kompetenz erreichen wie erfahrene Untersucher. Ebenfalls konnten moderate bis gute Übereinstimmungen erzielt werden bei der Testung der *Interobserver Reliabilität*. Dabei wurde eine Auswahl an Patienten mit einer RA von mehreren Rheumatologen unabhängig voneinander und ohne Vorkenntnisse zu den Patienten untersucht. Gute Übereinstimmung fand sich bei einem verhältnismäßig einfach zu untersuchenden Gelenk wie dem Kniegelenk, schlechter waren die Ergebnisse bei den Zehengelenken (vgl. Naredo et al. 2006; Scheel et al. 2005; Szkudlarek et al. 2003).

1.3.5 Klinische Gelenkuntersuchung und Arthrosonographie im Vergleich

Die klinische Gelenkuntersuchung ist nach wie vor der Standard der Arthritisdiagnostik in der täglichen Praxis. Bei der Erhebung des Gelenkstatus, sowohl bei Erstvorstellung eines Patienten als auch bei einer Wiedervorstellung zur Beurteilung des Therapieerfolges und Krankheitsverlaufs, kann der Rheumatologe durch die klinische Gelenkuntersuchung geschwollene Gelenke von nicht geschwollenen Gelenken unterscheiden. Dabei tastet er mit der EULAR-Untersuchungstechnik (vgl. van Riel et al. 2004) die Gelenke ab und erhebt bei einer Schwellung einen positiven Befund. Die Schmerzhaftigkeit eines Gelenkes wird dabei vom Patienten unter leichtem Druck erfragt. Die Untersuchung ist schnell durchgeführt und gibt dem Arzt direkte Rückmeldung über den Gelenkstatus des Patienten. Der Arzt kann jedoch keine Aussage bezüglich der Durchblutung oder der Morphologie im Gelenk treffen, zudem ist die Untersuchung abhängig vom Erfahrungsschatz des Arztes, den anatomischen Begebenheiten und von der untersuchten Gelenkregion (vgl. Grünke et al. 2012).

Während oberflächlich gelegene Gelenke, wie die kleinen Finger- und Handgelenke und einfach zu untersuchende Gelenke, wie etwa das Kniegelenk, recht gut zu tasten sind, stellt die Untersuchung der Schulter- und Hüftgelenke den Arzt vor eine Herausforderung. Zudem können Ödeme im Bereich des zu untersuchenden Gelenks oder aufgrund einer Adipositas schwer zu tastende Gelenkränder eine sichere Beurteilung kleinerer Flüssigkeitsansammlungen im Gelenk schwierig gestalten.

Die Ultraschalluntersuchung in der GS-Einstellung entspricht dabei der klinischen Tastuntersuchung, da hier nach möglichen Kapseldistensionen gesucht wird. Allerdings kann bereits in dieser Einstellung eine Beschreibung der Gelenkmorphologie stattfinden. Eine Differenzierung in hypertrophe Synovia als Grund für die Kapseldistension oder eine rein mit synovialer Flüssigkeit gefüllte Gelenkkapsel ist beispielsweise möglich. Zudem kann nach erosiven Knochenveränderungen gefahndet werden. Die Ultraschalluntersuchung bietet darüber hinaus noch die PD-Einstellung. Hier kann der untersuchende Arzt nach einer entzündlichen Aktivität im Gelenk suchen. Somit können mit Hilfe der Arthrosonographie drei Fragen beantwortet werden: erstens die Frage nach dem Vorliegen einer Kapseldistension und zweitens die Frage nach einer vermehrten intraartikulären Durchblutung auf dem Boden einer aktiven RA sowie drittens die Frage des Vorhandenseins einer Knochenerosion. Die Stärken der Arthrosonographie sind ihre gute Verfügbarkeit, die gute Sensitivität bei der Erfassung von Kapseldistensionen und Hyperperfusion (vgl. u.a. Scheel et al. 2006; Szkudlarek et al. 2006; Backhaus et al. 2002; Szkudlarek et al. 2001; Backhaus et al. 1999), die hohe Akzeptanz unter Patienten und die Möglichkeit einer Echtzeituntersuchung, die bei Bedarf auch wiederholt werden kann (vgl. u.a. Laurell et al. 2012; Tamborrini et al. 2010; Delle et al. 2008; Meenagh et al. 2007). Die Nachteile sind vergleichbar mit denen der klinischen Gelenkuntersuchung: große Untersucherabhängigkeit sowie ein größerer Zeitaufwand (vgl. Tamborrini et al. 2010).

In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass die Arthrosonographie wesentlich sensibler ist im Auffinden von Kapseldistensionen sowohl bei Patienten in Remission als auch mit aktiver RA. Die Befunde der Ultraschalluntersuchung korrelieren besser mit den Entzündungsparametern CrP und BKS verglichen mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchung (vgl. u.a. Scirè et al. 2009; Szkudlarek et al. 2006; Naredo et al. 2005; Backhaus et al. 1999) und ein positives PD-Signal in bereits einem Gelenk ist einer der wichtigsten Indikatoren für einen baldigen Rückfall in eine aktive Erkrankung (vgl. Scirè et al. 2009).

2. Wissenschaftliche Fragestellung

Die klinische Gelenkuntersuchung ist zentraler Bestandteil der rheumatologischen Untersuchung. Durch eine einheitliche, standardisierte und einfach gehaltene Untersuchungstechnik und stetiges Training wird eine bessere Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Untersuchern sowie eine insgesamt verlässlichere Untersuchung erreicht (vgl. u.a. Grünke et al. 2010; van Riel et al. 2004). Die Befunde fließen direkt in die Berechnung von Krankheitsaktivitätsindices ein und sind somit Grundlage für Therapieentscheidungen und als Hauptbestandteil der Klassifikationskriterien der RA maßgeblich für die Diagnosestellung (vgl. u.a. Aletaha et al. 2010; Arnett et al. 1988). Wie jedes andere von Menschen durchgeführte Untersuchungsverfahren weist auch die klinische Gelenkuntersuchung eine Untersucherabhängigkeit auf. Im Vergleich zur klinischen Gelenkuntersuchung ist die Arthrosonographie wesentlich sensitiver im Auffinden von Kapseldistensionen. Die Befunde der Ultraschalluntersuchung korrelieren zudem besser mit den Entzündungsparametern CrP und BKS (vgl. u.a. Scirè et al. 2009; Szkudlarek et al. 2006; Naredo et al. 2005; Backhaus et al. 1999) und ein positives PD-Signal stellt einen der wichtigsten Indikatoren für einen baldigen Rückfall in eine aktive Erkrankung dar (vgl. Scirè et al. 2009). Aufgrund der guten Sensitivität der Arthrosonographie in der Detektion von Kapseldistensionen wird sie in dieser Arbeit als Referenzmethode herangezogen. Aus der klinischen Beobachtung und Erfahrung stellt sich die Frage, welchen Einflussfaktoren die klinische Gelenkuntersuchung unterliegt und ob beziehungsweise wie sich diese auf die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität auswirken. Um die klinische Gelenkuntersuchung auf ihre Sensitivität und Spezifität testen zu können, werden bei jedem Patienten die gleichen Gelenke sonographisch und klinisch untersucht.

- 1) Mit der Arthrosonographie als Referenzmethode soll in dieser wissenschaftlichen Arbeit die Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren (a-c) ermittelt werden.
 - a) Welchen Einfluss hat die untersuchte Gelenkregion auf die Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung? Dies soll am Beispiel der Kleingelenkregionen (Metacarpophalangealgelenke (MCP-Gelenke), proximale Interphalangealgelenke (PIP-Gelenke), Handgelenke (HG) und Metatarsophalangealgelenke (MTP-Gelenke)) erörtert werden.

Denn bei der klinischen Gelenkuntersuchung spielt der Erfahrungsschatz des Untersuchers eine bedeutende Rolle und neben den unterschiedlichen anatomischen Bedingungen

könnten Trainingsdefizite in bestimmten Gelenkregionen zu unterschiedlich guter Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung führen (vgl. Grünke et al. 2012).

- b) Hat die Erkrankungsdauer Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung? Dies soll am Beispiel der kleinen Gelenke geprüft werden.

Ein Patient, der seit Längerem an einer RA erkrankt ist und dessen Gelenke eventuell strukturellen Schaden genommen haben, könnte sich auch bezüglich der Erscheinung der Gelenkstrukturen im Vergleich zu einem Früharthritispatienten unterscheiden.

- c) Welchen Einfluss hat die Krankheitsaktivität auf die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung? Für diese Analyse soll die Krankheitsaktivität nach dem DAS 28 zu Grunde gelegt werden.

Die Einschätzung der Krankheitsaktivität erfolgt mit Hilfe der Krankheitsaktivitätsindices. Für die einzelnen Indices gibt es Cut-offs, nach welchen zwischen einer Remission, niedriger, moderater und hoher Krankheitsaktivität unterschieden werden kann (vgl. u.a. Aletaha & Smolen 2009; Prevoo et al. 1995). Ein Patient, der eine hohe Krankheitsaktivität aufgrund eines erstmaligen oder erneuten Krankheitsschubes hat, könnte sich anders präsentieren als ein Patient, der sich in Remission befindet oder eine moderate bis niedrige Krankheitsaktivität aufweist.

Bei der klinischen Gelenkuntersuchung wird nicht nur die Schwellung erfasst, sondern ebenso die Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke abgefragt. Ein sonographisches Korrelat für die Qualität Druckschmerz gibt es naturgemäß nicht. Da aber ein positives PD-Signal als vorhandene Aktivität interpretiert werden kann (vgl. u.a. Scirè et al. 2009; Brown et al. 2008), stellt sich die Frage, ob diese sonographisch „aktiven“ Gelenke auch vermehrt als druckschmerzhaft angegeben werden.

- 2) Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Druckschmerzhaftigkeit in der klinischen Gelenkuntersuchung und dem PD-Befund? Dies soll am Beispiel der kleinen Gelenke geprüft werden.

3. Patienten und Methodik

3.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer RA, klassifiziert gemäß den modifizierten *Kriterien der ACR von 1987* beziehungsweise den *neuen ACR/EULAR-Kriterien von 2010* (vgl. u.a. Aletaha et al. 2010; Arnett et al. 1988). Es fanden beide Klassifikationskriterien Anwendung, da die *neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010* momentan die Kriterien mit der besten Sensitivität zur Erkennung einer Früharthritiden sind (vgl. u.a. Britsemmer et al. 2011; Cader et al. 2011). Daneben fanden die *ACR Kriterien von 1987* Anwendung, da sie die bisher üblichen Klassifikationskriterien darstellen und in dieser Studie zwei Kollektive gebildet werden sollten: zum einen ein Kollektiv mit Patienten, die eine etablierte Erkrankung aufwiesen, bei welchen also die Krankheit länger als zwei Jahre bestand und zum anderen ein Früharthritidenkollektiv, in welches Patienten aufgenommen wurden, die eine weniger als zwei Jahre dauernde Krankheit aufzuweisen hatten.

Neben der gesicherten Diagnose einer RA war das Vorhandensein mindestens eines geschwollenen oder eines druckschmerzhaften Gelenks in der klinischen Gelenkuntersuchung ein weiteres Einschlusskriterium. Die Patienten mussten auch körperlich dazu in der Lage sein, die verschiedenen Untersuchungspositionen über den entsprechenden Zeitraum einzunehmen.

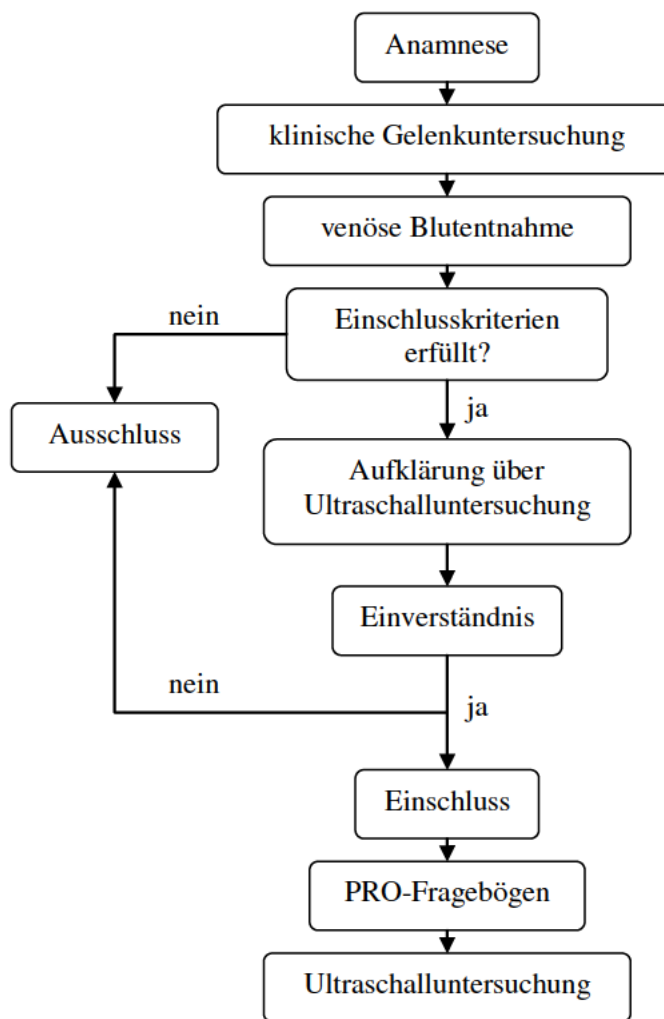
Die rekrutierten Patienten stellten sich alle in der Rheumaeinheit der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Universität München vor. Alle ärztlichen Mitarbeiter waren in die Identifizierung potentieller Studienteilnehmer involviert.

3.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die (1) nicht einverstanden waren mit der Aufnahme in die Studie. Wichtigster Hinderungsgrund war hier die Dauer der Ultraschalluntersuchung. Des Weiteren wurden (2) Patienten mit Arthritiden anderer Genese, (3) Patienten mit Fingerpolyarthrose sowie (4) klinisch asymptomatische RA-Patienten nicht eingeschlossen. Gelenke, die nicht in die Untersuchung einbezogen wurden, waren solche, die (5) schwer deformiert waren und solche mit (6) Zustand nach Endoprothesenanlage oder Arthrodesenoperation.

3.3 Ablauf der Untersuchung

Die Anamnese, die klinische Gelenkuntersuchung sowie eine venöse Blutentnahme fanden im Rahmen der Routinediagnostik der Ambulanzsprechstunde statt. Die klinische Gelenkuntersuchung beinhaltete die MCP-, PIP-, Hand-, Ellbogen-, Schulter-, Hüft-, Knie-, Sprung- und MTP-Gelenke und wurde gemäß der EULAR-Empfehlung als 66/68 Gelenkscore durchgeführt. Erfüllten die Patienten die geforderten Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit, wurde ihr Einverständnis zur Teilnahme erfragt. Die Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und in die Studie eingeschlossen werden wollten, bekamen eine Aufklärung über die direkt im Anschluss stattfindende, optionale Ultraschalluntersuchung der Gelenke sowie die Patientenfragebögen ausgeteilt. Die Ultraschalluntersuchung begann mit den MCP- und PIP-Gelenken beider Hände, welche sowohl von volar als auch von dorsal untersucht wurden. Es folgten von distal nach proximal die Handgelenke, die Ellbogengelenke und die Schultergelenke beider Seiten. Anschließend erfolgte die Ultraschalluntersuchung der unteren Extremität von proximal nach distal von den Hüftgelenken über die Kniegelenke zu den Sprunggelenken und schließlich zu den MTP-Gelenken beidseits. Die Standardisierung der Ultraschalluntersuchung wurde durch die Anwendung der Standardschnittebenen nach Backhaus et al. (2001) und durch den von dem Befundbogen für die Ultraschalluntersuchung vorgegebenen Ablauf der Untersuchung erreicht (vgl. Abbildung A5). Der Ultraschalluntersucher war sowohl zur klinischen Gelenkuntersuchung als auch zu allen Fragebögen, allen VAS, der Anamnese und den Laborwerten geblindet.

Abbildung 5: Ablauf der Untersuchung

3.4 Patient Reported Outcomes

Morgensteifigkeit

Die spezifische rheumatologische Anamnese, welche im Rahmen der Ambulanzsprechstunde stattfand, beinhaltete das Abfragen des Vorliegens beziehungsweise der Dauer der aktuellen Morgensteifigkeit. Bei nachfolgendem Einschluss der Patienten in die Studie konnte die Dauer der Morgensteifigkeit auf dem klinischen Befundbogen in Minuten notiert werden.

Health Assessment Questionnaire

Nachdem sich die Patienten zur Teilnahme an der Studie bereiterklärt hatten, wurden ihnen zwei Fragebögen ausgeteilt. Zum einen handelte es sich um den HAQ-DI in der deutschen Fassung (vgl. Abbildungen A1-A3) zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit der Patienten in deren Alltag. Die Patienten kreuzten dabei bei 20 Fragen, die zu den Teilgebieten (1) An-

kleiden und Körperpflege, (2) Aufstehen, (3) Essen und Trinken, (4) Gehen, (5) Hygiene, (6) Erreichen von Gegenständen, (7) Greifen und (8) andere Tätigkeiten gestellt wurden, jene Antworten an, die am besten ihre Fähigkeiten während der letzten Woche beschrieben.

Visuelle Analogskalen

Zum anderen waren zwei Fragen mit Hilfe der VAS zu beantworten (vgl. Abbildung A4). Die erste Frage bezog sich auf die empfundenen Schmerzen der letzten sieben Tage. Der Patient wurde daraufhin durch einen standardisierten Text dazu aufgefordert, auf der VAS einen senkrechten Strich an der Stelle zu markieren, bei der er seine Schmerzen zwischen 0 und 100 einordnen würde. Die zweite Frage bezog sich auf die empfundene Krankheitsaktivität der vergangenen sieben Tage. Auch hier sollte der Patient diese einschätzen und durch einen senkrechten Strich auf der VAS markieren.

3.5 Labordiagnostik

Zur Berechnung des DAS 28 war die Bestimmung der BKS notwendig. Hierfür erfolgten bei allen Teilnehmern parallel zur klinischen und sonographischen Untersuchung venöse Blutentnahmen. Dabei handelte es sich um eine Routinemaßnahme, welche im Rahmen der rheumatologischen Ambulanzsprechstunde ohnehin durchgeführt worden wäre, wie die Bestimmung von CrP und BKS oder um bereits vorliegende Parameter wie die Autoantikörper Rheumafaktor und ACPA.

3.6 Krankheitsaktivitätsindices

Anhand der Labordiagnostik und der Ergebnisse aus der klinischen Gelenkuntersuchung konnten die Indices DAS 28 sowie SDAI und CDAI errechnet werden. Zuvor bedurfte es zusätzlich einer Einschätzung durch den untersuchenden Arzt in Form eines so genannten *Evaluator Global Assessment (EGA)*. Der Arzt musste hierzu auf einer VAS die Krankheitsschwere des Patienten mittels eines senkrechten Strichs zwischen null und 100 angeben (vgl. Abbildung A6).

Formeln zur Berechnung der Krankheitsaktivitätsindices:

$$\text{DAS 28} = 0.56 \times \sqrt{(\text{TJC28})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{SJC28})} + 0.70 \times \log_{\text{nat}}(\text{BKS}) + 0.014 \times \text{GH}$$

$$\text{SDAI} = \text{TJC28} + \text{SJC28} + \text{PatientGA Disease Activity} + \text{EvaluatorGA Disease Activity} + \text{CrP}$$

$$\text{CDAI} = \text{TJC28} + \text{SJC28} + \text{PatientGA Disease Activity} + \text{EvaluatorGA Disease Activity}$$

3.7 Klinische Gelenkuntersuchung

3.7.1 Allgemeine Prinzipien

Die klinische Gelenkuntersuchung führten Rheumatologen mit langjähriger Erfahrung in der Erhebung der klinischen Untersuchung durch. Gemäß der Empfehlung der EULAR erhoben die Untersucher den 66/68 Gelenkscore (vgl. van Riel et al. 2004; Joint Counts, vgl. Abbildungen 6; 7). Die Befunddokumentation erfolgte auf selbst entworfenen Befunderhebungsbögen (vgl. Abbildung A6).

Abbildung 6: 66/68 Joint Count

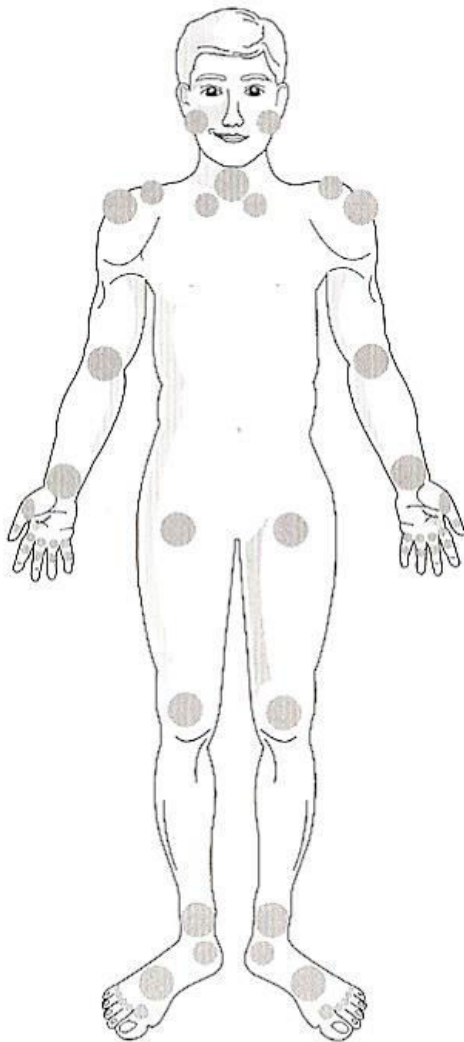
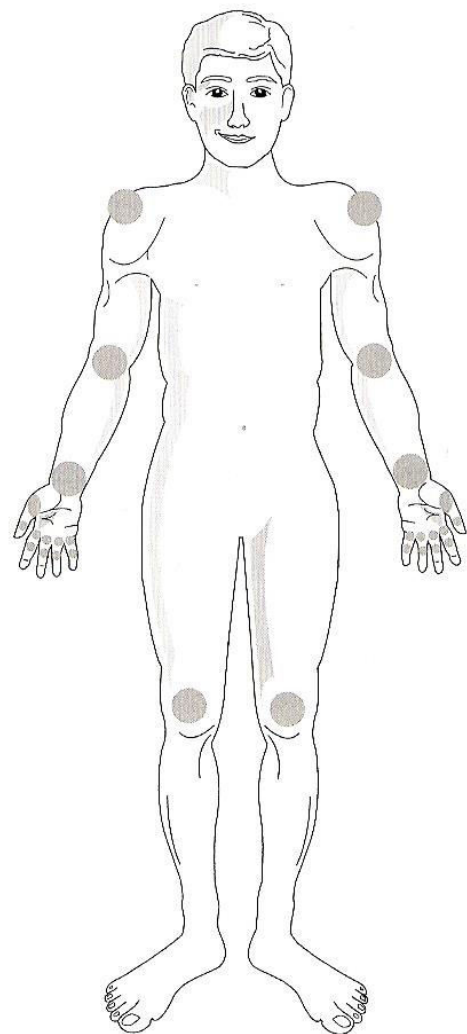


Abbildung 7: 28 Joint Count



Quelle: van Riel et al. 2004, S. 10

Bei der ausführlichen Gelenkuntersuchung wurden 66 Gelenke auf Schwellung und 68 Gelenke auf Schmerzhaftigkeit untersucht. Ziel war die Detektion der synovialitisch veränderten, also entzündeten Gelenke. Die Untersuchung auf Schwellung und Druck-

schmerzhaftigkeit erfolgte unabhängig voneinander, das heißt, prinzipiell konnten Gelenke druckschmerzhaft sein ohne geschwollen zu sein und umgekehrt. Die Untersuchung auf Druckschmerzhaftigkeit wertete dabei nicht den vom Patienten spontan berichteten, sondern den unter den nachfolgend definierten Bedingungen ausgelösten Gelenkschmerz. Beispielsweise im Bereich der MCP-, PIP- und MTP-Gelenke bedeutete Druckschmerzhaftigkeit des Gelenks Schmerzen unter definiertem Andrücken des Untersuchers, während beim Schultergelenk der bewegungsabhängige Schmerz gemeint war und im Fall des Hüftgelenks der Gelenkschmerz lediglich erfragt wurde. Der Patient hatte dabei die Möglichkeit, das jeweils untersuchte Gelenk als schmerzhaft oder nicht schmerzhaft zu bezeichnen. Dabei sollten die Patienten eine möglichst eindeutige Angabe machen. Erfolgte dies nicht, wurde das Gelenk als nicht schmerzhaft bezeichnet. Ein arthrotisch-knöchern aufgetriebenes Gelenk galt nicht als synovialitisch geschwollenes Gelenk. Die Dokumentation der synovialitischen Tastbefunde fand, wie bei der Untersuchung auf Druckschmerzhaftigkeit, dichotom als anwesend oder abwesend statt.

3.7.2 Untersuchungstechnik

Zur Untersuchung der MCP-Gelenke empfiehlt die EULAR in ihrem Handbuch zwei verschiedene Techniken. In dieser Studie wurden die MCP-Gelenke nach Technik B untersucht, bei welcher die vorderen Gelenkstrukturen mit beiden Daumen getastet werden und die Zeigefinger zur Führung der Hand verwendet werden (vgl. Abbildung 8).



Abbildung 8: Untersuchungstechnik B an MCP-Gelenken

(Quelle: van Riel et al. 2004, S. 15)

Um die PIP-Gelenke zu untersuchen, mussten jeweils Daumen und Zeigefinger einer Hand gegenübergestellt und an dem zu untersuchenden Gelenk zum Tasten von medial und lateral beziehungsweise palmar und dorsal eingesetzt werden, so dass das Gelenk von vier Seiten gleichzeitig getastet wurde (vgl. Abbildung 9).

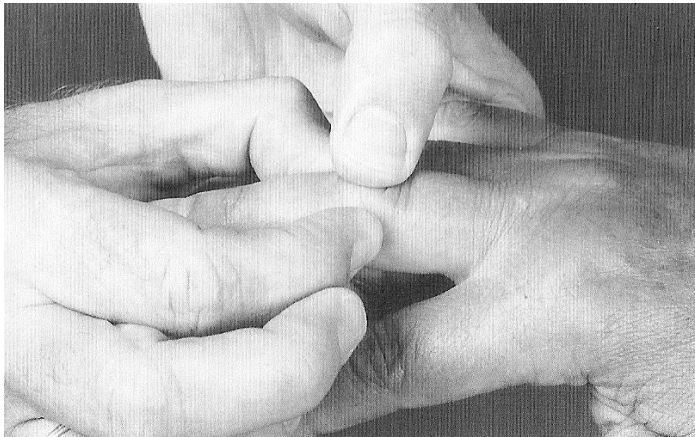


Abbildung 9: Untersuchungstechnik an PIP-Gelenken

(Quelle: van Riel et al. 2004, S. 14)

Das Handgelenk soll in Neutral-Null-Position untersucht werden. Mit den Daumen beider Hände tastete der Untersucher das Gelenk nun von dorsal ab, wobei erneut die Zeigefinger auf der palmaren Seite zur Führung des Handgelenks zum Einsatz kamen. Aus der Neutralposition wurde das Gelenk dann unter leichtem Druck der Daumen um 10-20 Grad dorsal- und palmarflektiert.



Abbildung 10: Untersuchungstechnik an Handgelenken

(Quelle: van Riel et al. 2004, S. 15)

Das Abtasten des Ellbogens erfolgte in Flexionsstellung zwischen 70 und 80 Grad mit beiden Händen. Der Untersucher platzierte den Daumen zwischen *Olecranon ulnae* und *Epicondylus lateralis humeri* und die Zeigefinger in der *Fossa olecrani*. Aus der gleichen Position wurde die Schulter langsam von 0 bis maximal 50 Grad abduziert und der Bewegungsschmerz abgefragt. Die Beurteilung der Schwellung geschah hier nur visuell. Die Untersuchung der Hüftgelenke beschränkte sich auf eine Anamnese mit der Frage nach Schmerzen bei Bewegung in der Leistengegend. Die weitere Untersuchung fand nun auf einer Liege statt. Bei der Untersuchung des Kniegelenks waren beide Hände nötig. Der *Recessus suprapatellaris* wurde in Richtung Gelenkspalt ausgestrichen und die Daumen sowie die Zeigefinger lagen am medialen und lateralen Gelenkspalt, um eine Flüssigkeitsverschiebung tasten zu können. Das Sprunggelenk konnte von ventral mit dem Zeigefinger

zwischen der *Musculus extensor hallucis longus Sehne* und der *Musculus extensor digitorum longus Sehne* palpiert werden. Die Untersuchung der Metatarsophalangealgelenke fand analog zur Technik für die MCP-Gelenke der Hand statt.

Die Befunddokumentation erfolgte auf einem selbst entworfenen Befundbogen (vgl. Abbildung A6). Dieser wies zwei schematische Gelenkmännchen auf, in denen jeweils getrennt die schmerzhaften und die geschwollenen Gelenke eingetragen werden konnten. Um bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie den DAS 28 errechnen zu können, wurden anhand der untersuchten Gelenke jeweils der SJC 28 sowie der TJC 28 notiert.

3.8 Ultraschalluntersuchung

3.8.1 Allgemeine Prinzipien

In der vorliegenden Studie wurde das hochauflösende Sonographie-Gerät *MyLab 70* der Firma *Esaote* verwendet. Je nach untersuchtem Gelenk kamen Linearschallköpfe mit variablen Referenzbereichen von 4-12 MHz beziehungsweise 6-18 MHz zum Einsatz. Die Untersuchungen wurden von drei erfahrenen Untersuchern standardisiert und unabhängig von der klinischen Untersuchung anhand eines Befundbogens durchgeführt (vgl. Abbildung A5). Als Orientierung dienten die Richtlinien der *Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)* und der *EULAR* (vgl. Backhaus et al. 2001). Alle Ultraschalluntersuchungen wurden im GS-Modus und im PD-Modus durchgeführt. Die Befunderhebung erfolgte anhand des semiquantitativen Synovialitisscores mit den Gradeinteilungen 0-3. Die Ergebnisse von GS- und PD-Untersuchung wurden unmittelbar im Anschluss an das jeweils untersuchte Gelenk in den Befundbogen übertragen. Um bei der Ultraschalluntersuchung eine gute Vergleichbarkeit zu erreichen, mussten alle Patienten standardisiert nach diesem Befundbogen untersucht werden. Die Ultraschalluntersuchung umfasste insgesamt 42 Gelenke bei 44 Ultraschalluntersuchungsschnitten. Die Untersuchung der Fingergelenke fand in beiden Ultraschallmodi von volar und dorsal statt. An den großen Gelenken konnten pro Gelenk mehr als ein Ultraschallschnitt eingestellt werden, um eine möglichst hohe Sensitivität zu erreichen. So wurde an der Schulter beispielsweise sowohl das *Glenohumeralgelenk* als auch die *Bizepssehne*, die *Supraspinatussehne* und die *Infraspinatussehne* sowie die *Bursa subdeltoidea* beurteilt. Aus methodischen Gründen konnte jedoch ausschließlich ein Ultraschallschnitt für jedes kleine und große Gelenk berücksichtigt werden. Dies waren bei den Fingergelenken in der GS-Einstellung die volaren Ultraschallschnitte und in der PD-Einstellung die dorsalen Ultraschallschnitte, da

sich diese in der vorliegenden Untersuchung als die jeweils empfindlicheren Zugangswege herausstellten. An den Ellbogengelenken waren dies der dorsale Längsschnitt über der *Fossa olecrani*, beim Schultergelenk der axilläre Schnitt zur Untersuchung des *Glenohumeralgelenks*, bei den Kniegelenken der Längsschnitt über dem *Recessus suprapatellaris* sowie am oberen Sprunggelenk der ventrale Längsschnitt. Die Dauer der Untersuchung variierte je nach Bedingungen und Schweregrad der RA zwischen einer halben und eineinhalb Stunden pro Patient.

3.8.2 Untersuchungstechnik

Konkret begann die Untersuchung mit den Fingergelenken der rechten Hand. Dabei ging der Untersucher stets standardisiert nach dem Untersuchungsschema des Befundbogens (vgl. Abbildung A5) vor. Die Abfolge der Gelenkschnitte an den Fingern sah eine Untersuchung im Strahl vor. Somit wurde als erstes Gelenk das MCP I der rechten Hand von palmar untersucht, bevor das IP I von palmar examiniert wurde. Wie hier beispielhaft für den ersten Strahl der rechten Hand erläutert, ging der Untersucher an den restlichen Fingern vor. Nachdem alle Fingergelenke von der palmaren Seite untersucht waren, wurde in der gleichen Reihenfolge bei der Untersuchung der Fingergelenke von dorsal vorgegangen. Nach den Fingergelenken folgten die Handgelenke von dorsal und die Beurteilung der Fingerstrecksehnen sowie der *Musculus extensor carpi ulnaris Sehne (ECU-Sehne)*, die Ellenbogengelenke in drei Schnittebenen, die Schultergelenke in jeweils vier Einstellungen, die Hüftgelenke in einem ventralen Längsschnitt, die Kniegelenke in jeweils fünf Ultraschallschnitten unter Mitbeurteilung der *Quadrizeps-* und *Patellasehne*, die Sprunggelenke im Längsschnitt unter Miterfassung der *Tibialis posterior* – und *Peroneus-Loge* und abschließend die MTP-Gelenke I-V beider Füße vom Fußrücken aus.

3.9 Statistik

Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität ist die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass das angewandte Diagnoseinstrument, beispielsweise die klinische Gelenkuntersuchung, ein geschwollenes Gelenk als geschwollen klassifiziert. Die Spezifität hingegen ist die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass das angewandte Diagnoseinstrument ein gesundes Gelenk als gesund klassifiziert (vgl. Weiß 2010). Die Formeln zur Berechnung sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert

Der positiv prädiktive Wert (PPW) ist der positive Vorhersagewert und der negativ prädiktive Wert (NPW) ist der negative Vorhersagewert. Sie stehen für die Wahrscheinlichkeit, unter der das Testergebnis den richtigen Status des Gelenks anzeigt (vgl. Weiß 2010). Die Formeln zur Berechnung sind in Tabelle 5 ersichtlich.

Odds Ratio

Die Odds Ratio (OR) dient in der vorliegenden Studie zur Beschreibung des Zusammenhangs von zwei Merkmalen einer Vierfeldertafel, nämlich Druckschmerzhaftigkeit und positives PD-Signal. Die OR kann Werte von null bis unendlich annehmen. Beträgt die OR den Wert 1, besteht zwischen den Merkmalen kein Zusammenhang (vgl. Weiß 2010). Die Formel zur Berechnung der OR enthält Tabelle 5.

Zur Berechnung der Gütemaße Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW sowie des Assoziationsmaßes OR wurden mit Hilfe des Computerprogramms Excel 2002 die Untersuchungsergebnisse ausgezählt und Vierfeldertafeln erstellt. Tabelle 4 zeigt eine solche Vierfeldertafel zur Berechnung der Gütemaße für die klinische Untersuchungsqualität Schwellung. Als Referenz dient in diesem Beispiel die GS-Untersuchung der Arthrosonographie.

Tabelle 4: Aufbau einer Vierfeldertafel

Gelenkregion	GS positiv (1-3)	GS negativ (0)	Summe
sw positiv (1)	(a) richtig positiv	(b) falsch positiv	a + b
sw negativ (0)	(c) falsch negativ	(d) richtig negativ	c + d
Summe	a + c	b + d	Gesamtsumme

Anmerkungen: sw = Schwellung; GS = Grayscale

Die Berechnung der Gütemaße erfolgte anhand der Vierfeldertafel mit folgenden Formeln:

Tabelle 5: Berechnung der Gütemaße

Sensitivität	$SE = a/(a+c)$
Spezifität	$SP = d/(b+d)$
Positiv prädiktiver Wert	$PPW = a/(a+b)$
Negativ prädiktiver Wert	$NPW = d/(c+d)$
Odds Ratio	$OR = (a \cdot d)/(b \cdot c)$

Anmerkungen: SE = Sensitivität; SP = Spezifität; PPW = positiv prädiktiver Wert; NPW = negativ prädiktiver Wert; OR = Odds Ratio; a-d = vgl. Tabelle 4

Das 95%-Konfidenzintervall der Gütemaße Sensitivität und Spezifität wurde mit folgenden Formeln errechnet:

Tabelle 6: Berechnung der 95%-Konfidenzintervalle

95%-Konfidenzintervall der Sensitivität	
obere Grenze	$SE + 1,96 \cdot \sqrt{[SE \cdot (1-SE)/n]}$
untere Grenze	$SE - 1,96 \cdot \sqrt{[SE \cdot (1-SE)/n]}$
95%-Konfidenzintervall der Spezifität	
obere Grenze	$SP + 1,96 \cdot \sqrt{[SP \cdot (1-SP)/n]}$
untere Grenze	$SP - 1,96 \cdot \sqrt{[SP \cdot (1-SP)/n]}$

Anmerkungen: SE = Sensitivität; SP = Spezifität; n = Anzahl der Fälle

Das Berechnen der 95%-Konfidenzintervalle für die OR erfolgte nach dem testbasierten Konfidenzintervall (KI) nach Miettinen:

Tabelle 7: Testbasiertes Konfidenzintervall nach Miettinen

Formel zur Berechnung	$KI_{1-\alpha} \left[OR^{1-\frac{z_{1-\alpha/2}}{\sqrt{x^2}}}; OR^{1+\frac{z_{1-\alpha/2}}{\sqrt{x^2}}} \right]$
-----------------------	---

Anmerkung: $z_{1-\alpha/2}$ bei $\alpha = 0,05: 1,96$

Die Forest-Plots der Ergebnisse wurden mit Hilfe des GraphPad 5 Prism Statistikprogramms erstellt. Als statistisches Testverfahren zur Überprüfung der Übereinstimmung zwischen den Untersuchungsqualitäten Druckschmerzhaftigkeit in der klinischen Gelenkuntersuchung und Power Doppler in der Arthrosonographie diente der McNemar-Test. Dies ist ein Chi-Quadrat-Test zum Vergleich zweier verbundener Stichproben. Die Nullhypothese besagt, dass die Häufigkeiten beider Untersuchungsqualitäten gleich verteilt sind. Das Ergebnis des McNemar-Tests ist statistisch signifikant wenn $\chi^2 > 3,84$. In diesem Fall wird die Alternativhypothese angenommen, was so interpretiert werden kann, dass beide Untersuchungsmethoden Unterschiedliches messen (vgl. Weiß 2010). Die Formel des McNemar-Tests ist nachfolgend in Tabelle 8 aufgeführt:

Tabelle 8: McNemar-Test

Formel zur Berechnung	$\chi^2 = \frac{(b - c)^2}{(b + c)}$
-----------------------	--------------------------------------

Anmerkung: b und c beziehen sich auf Feld b und Feld c der Vierfeldertafel (vgl. Tabelle 4)

Interobserver- und Intraobserver-Reliabilität der Ultraschalluntersuchung

Die Interobserver-Reliabilität wurde mit Hilfe der Intra-Klassen-Korrelation (ICC) bestimmt. Dazu wurden 486 Gelenke mit dem Ultraschallgerät im GS-Modus untersucht und von 278 Gelenkschnitten ein Standbild abgespeichert. Jedes der 486 Gelenke wurde von den drei Ultraschalluntersuchern unter bewegtem Bild befundet. Die Untersucher waren geblindet zu den Ergebnissen der anderen Ultraschalluntersucher. Somit ergaben sich für jedes Gelenk drei Bewertungen. Die Berechnung der ICC zur Interobserver-Reliabilitätstestung erfolgte sowohl für die GS-Untersuchung als auch für die PD-Untersuchung.

Zur Bestimmung der Intraobserver-Reliabilität wurden die 278 gespeicherten GS-Standbilder von jedem der drei Untersucher zu zwei Zeitpunkten befundet. Die erste Bewertung fand direkt im Anschluss an die Aufzeichnung statt und das zweite Urteil erfolgte zwei Wochen danach. Dadurch gab es pro Untersucher für jedes der 278 GS-Standbilder zwei Befunde. Somit konnte das zweite abgegebene Urteil mit dem ersten verglichen werden und die ICC bestimmt werden. Die ICC wurde mit der Statistiksoftware SPSS der Version 20.0.0 berechnet. Die ICC kann Werte von null bis eins annehmen. Null zeigt dabei überhaupt keine Übereinstimmung an und eins indiziert perfekte Übereinstimmung (vgl. Armitage et al. 2002). Tabelle 9 zeigt die Formeln zur Berechnung der ICC.

Tabelle 9: Berechnung der Intra-Klassen-Korrelation

Formeln zur Berechnung	$\rho_I = \frac{\sigma_s^2}{\sigma_s^2 + \sigma_m^2 + \sigma^2}$ $r_I = \frac{M_s - M_r}{M_s + (m - 1) M_r + \frac{m}{n} (M_m - M_r)}$ $r_I = \frac{s_t^2 - s_d^2}{s_t^2 + s_d^2 + \frac{2}{n} (n\bar{d}^2 - s_d^2)}$
------------------------	---

Quelle: Armitage et al. 2002, S. 706

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

100 Patienten konnten in die klinische Studie eingeschlossen werden. Das Patientenkollektiv bestand aus 73 Frauen und 27 Männern. Das Durchschnittsalter betrug 59,63 Jahre (mit einer Standardabweichung (SD) von 14,97 Jahren). Die älteste Patientin war 88 Jahre und die jüngste Patientin 23 Jahre. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatten die Patienten durchschnittlich seit 4,68 ($\pm 5,60$ SD) Jahren die Diagnose einer RA (vgl. Tabelle 11).

Die Patienten der Stichprobe präsentierten sich im Durchschnitt mit einer moderaten Krankheitsaktivität sowohl im DAS 28 (4,39) als auch im SDAI (23,15) und CDAI (21,37). Den DAS 28 zugrunde gelegt, befanden sich 12 % in Remission, 10 % hatten eine niedrige, 47 % eine moderate und 31 % eine hohe Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Untersuchung. Im Vergleich der drei Krankheitsaktivitätsindices fällt auf, dass sich nach SDAI (1 %) und CDAI (1 %) im Gegensatz zum DAS 28 (12 %) weniger Patienten in einer Remission befanden. Während der DAS 28 (47 %) und der SDAI (46 %) in etwa gleich viele Patienten mit moderater Krankheitsaktivität klassifizierten, stach der CDAI mit gerade 34 % mit moderater und dafür 48 % mit hoher Krankheitsaktivität heraus (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Krankheitsaktivitätsindices im Vergleich

	DAS 28	SDAI	CDAI
Mittelwert (\pm SD)	4,39 ($\pm 1,41$)	23,15 ($\pm 12,66$)	21,37 ($\pm 11,08$)
Remission, n (%)	12 (12)	1 (1)	1 (1)
niedrige Krankheitsaktivität, n (%)	10 (10)	16 (17)	16 (17)
moderate Krankheitsaktivität, n (%)	47 (47)	44 (46)	33 (34)
hohe Krankheitsaktivität, n (%)	30 (31)	34 (36)	46 (48)

Anmerkungen: Basis = 100 RA-Patienten; DAS 28 = *Disease Activity Score 28*; SDAI = *Simplified Disease Activity Index*; CDAI = *Clinical Disease Activity Index*; SD = Standardabweichung

Die Laboruntersuchungsbefunde der entnommenen Blutproben zeigten beim unspezifischen Entzündungsparameter CrP im Durchschnitt erhöhte Werte (1,78 mg/dl). Dies spiegelt abermals die bei einem Großteil, nämlich 78 von 100 Patienten, vorhandene moderate oder hohe Krankheitsaktivität wider. Bei den weiblichen Patienten hatten 23 % eine erhöhte BKS. Von den männlichen Patienten hingegen hatten 30 % eine beschleunigte Blutsenkung (vgl. Tabelle 11).

Bei 74 der 100 Patienten konnte der Rheumafaktor im Blut nachgewiesen werden. Bei 22 Patienten war er negativ und bei vier Patienten ist der Status unbekannt. 64 Patienten hatten einen positiven Nachweis von *Antikörpern gegen cyclisches citrulliniertes Peptid* (Anti-CCP-Antikörper) und 26 waren Anti-CCP-Antikörper negativ. Bei zehn Patienten konnte der Status nicht ermittelt werden. 17 der 90 Patienten, bei denen beide Antikörper bestimmt werden konnten, waren sowohl Rheumafaktor- als auch Anti-CCP-Antikörper negativ (vgl. Tabelle 11).

Die Patienten der Stichprobe klagten über eine Morgensteifigkeit von im Durchschnitt über einer Stunde (64,91 min) und auf der VAS zur Erhebung der Schmerzen der vergangenen sieben Tage zeichneten sie durchschnittlich bei 52,71 ($\pm 28,29$ SD) mm von 100 mm einen Strich. Die wahrgenommene Krankheitsaktivität der vergangenen sieben Tage gaben sie im Durchschnitt bei 53,78 ($\pm 27,65$ SD) mm von 100 mm an. Der Mittelwert des SJC 28 war 4,99 ($\pm 3,99$ SD) und der des TJC 28 betrug 6,51 ($\pm 5,44$ SD) (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Charakteristika des Patientenkollektivs

Anzahl Patienten (n)	100
männlich (n)	27
weiblich (n)	73
Geschlechterverhältnis (Frauen : Männer)	3 : 1
Alter (Mittelwert \pm SD in Jahren)	59,63 (\pm 14,97)
Erkrankungsdauer (Mittelwert \pm SD, in Jahren)	4,68 (\pm 5,60)
Früharthritis (Erstmanifestation < 2 Jahre) (n)	45
etablierte RA (Erstmanifestation > 2 Jahre) (n)	54
unbekannt (n)	1
DAS 28 (Mittelwert \pm SD)	4,39 (\pm 1,41)
SDAI (Mittelwert \pm SD)	23,15 (\pm 12,66)
CDAI (Mittelwert \pm SD)	21,37 (\pm 11,08)
CrP (Mittelwert \pm SD in mg/dl)	1,78 (\pm 2,91)
erhöhte CrP-Werte, n (%)	59 (59)
BKS, 1h-Wert	
weiblich > 50 J. / < 50 J. (Mittelwert \pm SD, in mm)	17,35 (\pm 14,47) / 21,00 (\pm 19,25)
erhöhte Entzündungswerte, n (%)	17 (23)
männlich > 50 J. / < 50 J. (Mittelwert \pm SD, in mm)	22,87 (\pm 25,35) / 2,67 (\pm 1,15)
erhöhte Entzündungswerte, n (%)	8 (30)
Rheumafaktor positiv (%)	74
Rheumafaktor negativ (%)	22
Anti-CCP-Antikörper positiv (%)	64
Anti-CCP-Antikörper negativ (%)	26
HAQ (Mittelwert \pm SD)	1,10 (\pm 0,75)
Morgensteifigkeit (Mittelwert \pm SD, in min)	64,91 (\pm 105,17)
VAS Schmerz (Mittelwert \pm SD, in mm)	52,71 (\pm 28,29)
VAS Aktivität (Mittelwert \pm SD, in mm)	53,78 (\pm 27,65)
SJC 28 (Mittelwert \pm SD)	4,99 (\pm 3,99)
TJC 28 (Mittelwert \pm SD)	6,51 (\pm 5,44)
VAS Arzt (Mittelwert \pm SD, in mm)	42,67 (\pm 23,28)

Anmerkungen: Basis = 100 RA-Patienten; n = Anzahl der Patienten; mm = Millimeter; min = Minuten; SD = Standardabweichung; mg/dl = Milligramm pro Deziliter

Die Patientenstichprobe kann anhand der Erkrankungsdauer in zwei Subgruppen unterteilt werden, nämlich in Patienten mit einer etablierten RA, die mit einer Erkrankungsdauer von mehr als zwei Jahren definiert wurde und in Patienten mit einer Früharthritis, bei welchen

die Erstmanifestation der RA vor weniger als zwei Jahren erkannt wurde. Demnach wurden 54 Patienten mit einer etablierten Erkrankung und 45 mit einer Früharthrititis eingeschlossen und untersucht. Bei einer Patientin konnte die Erstmanifestation nicht sicher ermittelt werden (vgl. Tabelle 12).

Das Früharthritiskollektiv war im Durchschnitt sieben Jahre jünger ($55,67$ Jahre $\pm 15,68$ SD) als das Kollektiv mit der etablierten RA ($62,87$ Jahre $\pm 13,79$ SD). Das Geschlechterverhältnis Frauen zu Männer war mit 31:14 Personen beim Früharthritiskollektiv 2:1 und mit 41:13 Personen bei den Patienten mit etablierter Erkrankung 3:1. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Untersuchung war bei den Patienten des Früharthritiskollektivs mit $4,27$ ($\pm 6,78$ SD) Monaten sehr kurz im Vergleich zu $8,43$ ($\pm 5,28$ SD) Jahren bei Patienten mit etablierter Erkrankung (vgl. Tabelle 12).

Nach Berechnung des DAS 28 hatten beide Subgruppen eine moderate Krankheitsaktivität im Schnitt mit $4,53$ ($\pm 1,38$ SD) (Früharthrititis) und $4,27$ ($\pm 1,44$ SD) (etablierte RA). Die meisten Patienten mit etablierter RA wiesen eine moderate Krankheitsaktivität (50 %) auf, 22 % zeigten eine hohe Krankheitsaktivität und jeweils 13 % besaßen eine niedrige Krankheitsaktivität beziehungsweise befanden sich in Remission. Von der Früharthritissubgruppe präsentierten sich 40 % mit hoher, 42 % mit moderater, 7 % mit niedriger Krankheitsaktivität und 11 % befanden sich in Remission (vgl. Tabelle 12). Bei den Patienten mit Früharthrititis litten fast doppelt so viele zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einer hohen Krankheitsaktivität als bei den Patienten mit etablierter RA. Das Früharthritiss-Kollektiv wies darüberhinaus leicht höhere CrP-Werte von $1,99$ ($\pm 2,82$ SD) mg/dl im Vergleich zu $1,63$ ($\pm 3,03$ SD) mg/dl der Patienten mit etablierter RA auf. Beide Subgruppen hatten nahezu den gleichen HAQ-DI mit $1,09$ ($\pm 0,66$ SD) bei Früharthritiden und $1,08$ ($\pm 0,80$ SD) bei der etablierten RA. Unter den Patienten mit etablierter Erkrankung verfügten 81 % sowohl über einen positiven Nachweis des Rheumafaktors als auch der Anti-CCP-Antikörper, wohingegen dies nur bei 51 % des Früharthritiss-Kollektivs der Fall war. Die Mittelwerte der Morgensteifigkeit ergaben eine im Durchschnitt um 36 Minuten längere Morgensteifigkeit der Früharthritiss-Untergruppe. Darüber hinaus gaben die Patienten der Früharthritiss-Untergruppe auf der VAS ihre Schmerzen der vergangenen Woche im Durchschnitt 10 mm stärker an. Tabelle 12 zeigt beide Untergruppen im Vergleich.

Tabelle 12: Charakteristika der Subgruppen Früharthrititis und etablierte rheumatoide Arthritis

	Früharthrititis (EM < 2 Jahre)	etablierte RA (EM > 2 Jahre)
Anzahl Patienten (n)	45	54
männlich (n)	14	13
weiblich (n)	31	41
Geschlechterverhältnis (Frauen : Männer)	2 : 1	3 : 1
Alter (Mittelwert \pm SD, in Jahren)	55,67 (\pm 15,68)	62,87 (\pm 13,79)
Erkrankungsdauer (Mittelwert \pm SD, in Monaten)	4,27 (\pm 6,78)	101,15 (\pm 63,40)
DAS 28 (Mittelwert \pm SD)	4,53 (\pm 1,38)	4,27 (\pm 1,44)
Remission (%)	11	13
niedrige Krankheitsaktivität (%)	7	13
moderate Krankheitsaktivität (%)	42	50
hohe Krankheitsaktivität (%)	40	22
CrP (Mittelwert \pm SD, in mg/dl)	1,99 (\pm 2,82)	1,63 (\pm 3,03)
erhöhte CrP-Werte, n (%)	27 (60)	31 (57)
BKS, 1h-Wert		
weiblich > 50 J. / < 50 J. (Mittelwert \pm SD, in mm)	18,18 (\pm 13,82) / 20,86 (\pm 21,58)	17,21 (\pm 15,12) / 21,33 (\pm 14,07)
erhöhte Entzündungswerte, n (%)	8 (26)	9 (22)
männlich > 50 J. / < 50 J. (Mittelwert \pm SD, in mm)	28,18 (\pm 32,77) / 2,67 (\pm 1,15)	18,00 (\pm 15,95) / 0
erhöhte Entzündungswerte, n (%)	4 (29)	4 (31)
Rheumafaktor positiv (%)	69	79
Rheumafaktor negativ (%)	27	19
Anti-CCP-Antikörper positiv (%)	56	72
Anti-CCP-Antikörper negativ (%)	40	15
HAQ (Mittelwert \pm SD)	1,09 (\pm 0,66)	1,08 (\pm 0,80)
Morgensteifigkeit (Mittelwert \pm SD, in min)	82,30 (\pm 137,95)	46,29 (\pm 64,20)
VAS Schmerz (Mittelwert \pm SD, in mm)	58,38 (\pm 25,91)	47,77 (\pm 29,77)
VAS Aktivität (Mittelwert \pm SD, in mm)	56,47 (\pm 27,61)	51,28 (\pm 27,94)
SJC 28 (Mittelwert \pm SD)	5,33 (\pm 4,34)	4,76 (\pm 3,71)
TJC 28 (Mittelwert \pm SD)	6,98 (\pm 4,97)	6,09 (\pm 5,87)
VAS Arzt (Mittelwert \pm SD, in mm)	46,50 (\pm 23,46)	39,92 (\pm 22,86)

Anmerkungen: Basis = 99 RA-Patienten; n = Anzahl der Patienten; mm = Millimeter; min = Minuten; SD = Standardabweichung; mg/dl = Milligramm pro Deziliter; RA = rheumatoide Arthritis; EM = Erstmanifestation

4.2 Ultraschallbefunde

Die 100 eingeschlossenen Patienten wurden anhand des Ultraschalluntersuchungsbogens (vgl. Abbildung A5) systematisch untersucht. Jedoch konnten nicht immer alle Gelenke sowohl untersucht als auch ausgewertet werden. Gründe hierfür waren unter anderem zu stark deformierte Gelenke, Wunden im Untersuchungsgebiet oder eine fehlende klinische Tastuntersuchung als Vergleichsuntersuchung. Für eine bessere Übersichtlichkeit ist die Aufteilung in Kleingelenkregionen (MCP-, PIP-, Hand- und MTP-Gelenke) und Großgelenkregionen (Ellbogen-, Schulter-, Hüft- und Obere Sprunggelenke) sinnvoll. Im Folgenden werden zuerst die Befunde der Kleingelenkregionen und anschließend die der Großgelenkregionen für die GS-Einstellung und PD-Einstellung beschrieben.

4.2.1 Ergebnisse der Reliabilitätstestung

Die Ergebnisse der Interobserver-Reliabilitätstestung für den GS-Untersuchungsgang zeigten eine gute Übereinstimmung zwischen den drei Untersuchern mit einer ICC von 0,84. Die ICC der Intraobserver-Reliabilität war für Untersucher I 0,90, für Untersucher II 0,84 und für Untersucher III 0,86. Für den PD-Untersuchungsgang war die ICC 0,93. Weitere Details der Reliabilitätstestung sind in den Tabellen A4-A5 im Anhang aufgeführt.

4.2.2 Grayscale- und Power Doppler-Befunde der kleinen Gelenke

In der GS-Einstellung konnten insgesamt 998 von 1000 möglichen MCP-Gelenken von volar untersucht und ausgewertet werden. Davon hatten insgesamt 423 Gelenke eine Kapseldistension und wurden mit einer Graduierung von 1-3 versehen. 575 Gelenke wiesen diese nicht auf und wurden mit einer 0 bewertet. Von dorsal konnten ebenso 998 von 1000 möglichen MCP-Gelenken untersucht werden. Dabei war die Häufigkeit der Grade 1-3 gleichmäßiger verteilt im Vergleich zum volaren Untersuchungsgang. Insgesamt wurden durch den dorsalen Schnitt 717 Gelenke ohne Kapseldistension mit Grad 0 bewertet und 281 Gelenke erhielten Grad 1-3. Tabelle 13 zeigt die GS-Untersuchungsergebnisse der Fingerstrahlen MCP I-V von volar.

Tabelle 13: Grayscale-Befunde der Fingerstrahlen MCP I-V von volar

GSUS-Grad	MCP I	MCP II	MCP III	MCP IV	MCP V
0	151	83	126	93	122
1	31	56	44	76	49
2	15	38	20	27	23
3	2	23	10	4	5
Gesamt	199	200	200	200	199

Anmerkungen: Basis = 998 MCP-Gelenke der 100 RA-Patienten; eingetragene Werte entsprechen Gelenkbefunden; GSUS = Grayscale-Ultraschall

Von den insgesamt 1000 möglichen MCP-Gelenken wurde bei 998 die PD-Untersuchung von volar durchgeführt. Dabei zeigte sich bei 944 Gelenken kein Signal (Grad 0) und 54 positive Befunde (Grad 1-3) konnten erhoben werden. Von allen MCP-Gelenken wurden beim Grundgelenk des Zeigefingers am meisten positive PD-Befunde erhoben. Beim Untersuchungsgang von dorsal konnten 997 der 1000 MCP-Gelenke in der Power Doppler-Einstellung untersucht und ausgewertet werden, wobei mehr positive PD-Befunde (191) erhoben wurden, als dies von volar (54) möglich war. 806 MCP-Gelenke zeigten von dorsal kein PD-Signal und wurden mit Grad 0 bewertet. Eine Übersicht über die PD-Befunde der MCP-Gelenke sowohl von volar als auch von dorsal gibt Tabelle 14.

Tabelle 14: Power Doppler-Befunde der Fingerstrahlen MCP I-V von volar und dorsal

PDUS-Grad	MCP gesamt		MCP I		MCP II		MCP III		MCP IV		MCP V	
	volar	dorsal	volar	dorsal	volar	dorsal	volar	dorsal	volar	dorsal	volar	dorsal
0	944	806	189	154	175	143	194	169	191	172	195	168
1	37	51	7	14	15	10	5	11	7	7	3	9
2	11	96	1	18	7	34	1	11	2	17	0	16
3	6	44	2	11	3	13	0	9	0	4	1	6
Gesamt	998	997	199	197	200	200	200	200	200	200	200	199

Anmerkungen: Basis = 998 MCP-Gelenke (volar) und 997 MCP-Gelenke (dorsal) der 100 RA-Patienten; eingetragene Werte entsprechen Gelenkbefunden; PDUS = Power Doppler-Ultraschall

Bei den PIP-Gelenken waren es insgesamt 999 von 1000 möglichen Gelenken, welche von volar untersucht wurden und anschließend in die Auswertung einfließen. Eine Graduierung größer Null aufgrund einer Kapseldistension erhielten 358 PIP-Gelenke, wohingegen 641 PIP-Gelenke ohne Kapselerweiterung notiert wurden. In der Schnittführung von dorsal

waren es ähnlich zu den Ergebnissen der MCP-Gelenke mehr Gelenke mit Grad 0 und weniger mit Grad 1-3 im Vergleich zur Untersuchung von volar. Denn von dorsal wurden 731 Gelenke mit Grad 0 und 269 mit einem Grad 1-3 gewertet. Einen Überblick bietet Tabelle 15.

Tabelle 15: Grayscale-Befunde der Fingerstrahlen PIP I-V von volar

GSUS-Grad	PIP I	PIP II	PIP III	PIP IV	PIP V
0	124	136	116	129	136
1	38	40	44	39	46
2	31	17	24	22	14
3	7	7	16	10	3
Gesamt	200	200	200	200	199

Anmerkungen: Basis = 999 PIP-Gelenke der 100 RA-Patienten; eingetragene Werte entsprechen Gelenk-befunden; GSUS = Grayscale-Ultraschall

Mit der PD-Einstellung wurde auch die Untersuchung der PIP-Gelenke sowohl von volar als auch von dorsal durchgeführt. Von volar konnten 999 von 1000 möglichen PIP-Gelenken untersucht und ausgewertet werden. Einen Grad 0 erhielten 961 Gelenke und gerade 38 Gelenke zeigten PD-Signale von Grad 1-3. Ähnlich wie bei den Ergebnissen der MCP-Gelenke zeigt sich auch hier, dass im dorsalen Untersuchungsgang mehr positive Befunde erhoben wurden. Von dorsal wurden 1000 Gelenke untersucht und ausgewertet. Davon erhielten 871 PIP-Gelenke Grad 0 und 129 eine Graduierung zwischen 1 und 3 (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: Power Doppler-Befunde der Fingerstrahlen PIP I-V von volar und dorsal

PDUS-Grad	PIP gesamt		PIP I		PIP II		PIP III		PIP IV		PIP V	
	volar	dorsal	volar	dorsal	volar	dorsal	volar	dorsal	volar	dorsal	volar	dorsal
0	961	871	184	174	191	172	191	163	198	179	197	183
1	31	55	11	11	9	9	7	14	2	13	2	8
2	3	58	2	12	0	17	1	15	0	6	0	8
3	4	16	3	3	0	2	1	8	0	2	0	1
Gesamt	999	1000	200	200	200	200	200	200	200	200	199	200

Anmerkungen: Basis = 999 PIP-Gelenke (volar) und 1000 PIP-Gelenke (dorsal) der 100 RA-Patienten; eingetragene Werte entsprechen Gelenk-befunden; PDUS = Power Doppler-Ultraschall

Die GS-Untersuchung der Handgelenke erfolgte von dorsal und ergab 134 Handgelenke mit einer erweiterten Kapsel und 61 von insgesamt 197 in die Auswertung mit eingeschlossenen Handgelenken hatten keine Kapseldistension. Die PD-Untersuchung des Handgelenks zeigte in 91 Gelenken ein Signal, das mit Grad 1 bis 3 eingeteilt wurde. 46 % aller untersuchten Handgelenke hatten demnach ein PD-Signal. Die restlichen 106 der insgesamt 197 untersuchten Handgelenke wiesen kein PD-Signal auf. Von den 91 Positivbefunden erhielten 25 Handgelenke Grad 1, 44 Handgelenke den Grad 2 und 22 Handgelenke den Grad 3 (vgl. Tabelle 17).

Tabelle 17: Grayscale- und Power Doppler-Befunde der Handgelenke von dorsal

	Grayscale-Untersuchung			Power Doppler-Untersuchung		
GSUS-Grad/ PDUS-Grad	HG gesamt	HG rechts	HG links	HG gesamt	HG rechts	HG links
0	63	32	31	106	50	56
1	68	34	34	25	13	12
2	36	15	21	44	23	21
3	30	16	14	22	11	11
Gesamt	197	97	100	197	97	100

Anmerkungen: Basis = 197 Handgelenke der 100 RA-Patienten; eingetragene Werte entsprechen Gelenkbefunden; GSUS = Grayscale-Ultraschall; PDUS = Power Doppler-Ultraschall; HG = Handgelenk

Die MTP-Gelenke wurden vom Fußrücken aus untersucht. Hierbei konnten 976 von 1000 möglichen Gelenken in der GS-Einstellung ausgewertet werden. Davon waren 364 Gelenkapseln erweitert und 612 wiesen keine Kapseldistension auf. Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse der GS-Untersuchung der Zehenstrahlen MTP I-V.

Tabelle 18: Grayscale-Befunde der Zehenstrahlen MTP I-V

GSUS-Grad	MTP I	MTP II	MTP III	MTP IV	MTP V
0	115	100	103	132	162
1	38	43	44	36	16
2	29	36	32	24	12
3	11	16	17	4	6
Gesamt	193	195	196	196	196

Anmerkungen: Basis = 976 MTP-Gelenke der 100 RA-Patienten; eingetragene Werte entsprechen Gelenkbefunden; GSUS = Grayscale-Ultraschall

Im PD-Modus wurden von den 1000 möglichen MTP-Gelenken 976 von dorsal untersucht. Davon hatten 817 kein positives PD-Signal. Lediglich 159 Gelenke der Grade 1-3 wurden notiert. 33 % wiesen ein erstgradiges, 42 % ein zweitgradiges und 25 % ein drittgradiges PD-Signal auf. Tabelle 19 bietet einen Überblick über die Ergebnisse der PD-Untersuchung der MTP-Gelenke I-V.

Tabelle 19: Power Doppler-Befunde der Zehenstrahlen MTP I-V

PDUS-Grad	MTP gesamt	MTP I	MTP II	MTP III	MTP IV	MTP V
0	817	155	164	156	171	171
1	53	14	10	12	10	7
2	66	18	13	17	9	9
3	40	6	8	11	6	9
Gesamt	976	193	195	196	196	196

Anmerkungen: Basis = 976 MTP-Gelenke der 100 RA-Patienten; eingetragene Werte entsprechen Gelenkbefunden; PDUS = Power Doppler-Ultraschall

Die genaue Verteilung der Grade 0-3 in der GS-Ultraschalluntersuchung zeigt Tabelle 20 für die Kleingelenkregionen. Abbildung 11 zeigt die relative Häufigkeit der Kapseldistension für jedes untersuchte Gelenk.

Tabelle 20: Verteilung der Grayscale-Grade 0-3 der Kleingelenkregionen von volar und dorsal

GSUS-Grad	MCP-Gelenke volar, bds	MCP-Gelenke dorsal, bds	PIP-Gelenke volar, bds	PIP-Gelenke dorsal, bds	HG bds	MTP-Gelenke alle, bds
0	575	717	641	731	63	612
1	256	104	207	145	68	177
2	123	87	108	84	36	133
3	44	90	43	40	30	54
Gesamt	998	998	999	1000	197	976

Anmerkungen: Basis = 998 (volar und dorsal) MCP-, 999 (volar)/1000 (dorsal) PIP- und 976 MTP-Gelenke sowie 197 Handgelenke der 100 RA-Patienten; bds = beidseits; eingetragene Werte entsprechen Gelenkbefunden; GSUS = Grayscale-Ultraschall

4.2.3 Grayscale- und Power Doppler-Befunde der großen Gelenke

Im GS-Modus konnten von 200 untersuchten Ellbogengelenken 182 ausgewertet werden. In diesen zeigte sich im Ultraschallschnitt über der Fossa olecrani in 20 Gelenken ein Gelenkerguss. In 162 Ellbogengelenken wurde kein Erguss detektiert (vgl. Tabelle 21). Die Untersuchung der Ellbogengelenke mit der PD-Einstellung ergab bei 7 von 182 untersuchten Ellbogen ein positives PD-Signal (Grad 1-3). 35 % der in der GS-Einstellung mit einer Kapselerweiterung aufgefallenen Gelenke hatten ein positives PD-Signal (vgl. Tabelle 22).

Die GS-Untersuchung der Schulter ergab eine Kapseldistension in 29 von insgesamt 172 axillären Schnittführungen. 149 Schultergelenke waren unauffällig (vgl. Tabelle 21).

Die Hüftgelenke wurden bei insgesamt 80 Patienten mit der GS-Einstellung untersucht. Von den 160 untersuchten Hüftgelenken waren fünf Kapseldistensionen mit Grad 1 und zwei Kapseldistensionen mit Grad 2 eingeteilt worden. Die restlichen 153 zeigten im Ultraschall keine Kapseldistension (vgl. Tabelle 21).

Die Schultergelenke sowie die Hüftgelenke wurden nicht mit der PD-Einstellung untersucht. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl an positiven Befunden in diesen zwei Gelenkregionen wurden hier keine weiteren Auswertungen vorgenommen.

Die Auswertung der Kniegelenksuntersuchung mit der GS-Einstellung ergab 53 Kniegelenke mit und 120 ohne Kapselerweiterung (vgl. Tabelle 21). Die meisten der Positivbefunde (70 %, 37 Gelenke) hatten nur eine geringe Kapseldistension im Ultraschall und erhielten Grad 1. Von 173 in der PD-Einstellung untersuchten Kniegelenken war bei 7 ein positives PD-Signal erfasst worden (vgl. Tabelle 22). Dies entsprach nur 13 % der Kniegelenke mit Kapseldistension im GS-Modus.

Das obere Sprunggelenk wurde bei insgesamt 90 Patienten untersucht. Von den 180 oberen Sprunggelenken hatten 31 im GS-Modus eine Kapseldistension und 149 wiesen keinen Gelenkerguss auf (vgl. Tabelle 21). Hierbei war die Verteilung der Schweregrade recht homogen mit 42 % erstgradigen, 32 % zweitgradigen und 26 % drittgradigen Kapseldistensionen. Mit der PD-Einstellung konnten im ventralen Längsschnitt über dem oberen Sprunggelenk insgesamt 180 Gelenke untersucht werden. Dabei wiesen 9 Sprunggelenke ein PD-Signal auf. Davon waren sechs Gelenke mit Grad 1 und drei Gelenke mit Grad 2 eingeteilt worden. In 29 % der GS-positiven Sprunggelenke konnte somit ein PD-Signal aufgezeichnet werden (vgl. Tabelle 22).

Tabelle 21: Grayscale-Befunde der großen Gelenke

GSUS-Grad	Ellbogengelenk	Schultergelenk	Hüftgelenk	Kniegelenk	Sprunggelenk
0	162	149	153	120	149
1	8	23	5	37	13
2	8	5	2	14	10
3	4	1	0	2	8
Gesamt	182	178	160	173	180

Anmerkungen: Basis = 182 Ellbogen-, 178 Schulter-, 160 Hüft-, 173 Knie- und 180 Sprunggelenke der 100 RA-Patienten; eingetragene Werte entsprechen Gelenkbefunden; GSUS = Grayscale-Ultraschall

Tabelle 22: Power Doppler-Befunde der großen Gelenke

PDUS-Grad	Ellbogengelenk	Schultergelenk	Hüftgelenk	Kniegelenk	Sprunggelenk
0	175	-	-	166	171
1	2	-	-	3	6
2	4	-	-	4	3
3	1	-	-	0	0
Gesamt	182	-	-	173	180

Anmerkungen: Basis = 182 Ellbogen-, 173 Knie- und 180 Sprunggelenke der 100 RA-Patienten; eingetragene Werte entsprechen Gelenkbefunden; Schulter- und Hüftgelenke wurden nicht mit der PD-Einstellung untersucht; PDUS = Power Doppler-Ultraschall

4.3 Befunde der klinischen Gelenkuntersuchung

Im Rahmen der klinischen Tastuntersuchung der Gelenke wird nach dem Vorhandensein der zwei Pathologien Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit gesucht. Analog zu den Ergebnissen der Ultraschalluntersuchung werden auch die Befunde der klinischen Gelenkuntersuchung in Befunde der kleinen Gelenke und Befunde der großen Gelenke unterteilt.

4.3.1 Befunde der klinischen Gelenkuntersuchung der kleinen Gelenke

Von 1000 möglichen MCP-Gelenken konnten 998 ausgewertet werden. Von diesen hatten 209 eine Schwellung und 260 Gelenke waren druckschmerzhaft. In der PD-Untersuchung der MCP-Gelenke zeigten von volar 54 und von dorsal 191 Gelenke ein positives PD-Signal. Durch die klinische Tastuntersuchung wurde etwa die Hälfte (209) der in der Ultraschalluntersuchung mit Kapseldistension auffälligen Gelenke (423) erfasst. Dies lässt sich auch bei den PIP-, HG- und MTP-Gelenken zeigen. Bei den zuletzt genannten MTP-

Gelenken wurde ein Drittel der Gelenke, die in der Referenzmethode eine Kapseldistension aufwiesen, detektiert (vgl. Tabellen 23; 24).

Bei den PIP-Gelenken der Finger war es ähnlich. Dort tastete der untersuchende Arzt bei 201 von 999 PIP-Gelenken eine Schwellung. Bei der Ultraschalluntersuchung hingegen waren dies 358 von volar. Da die volaren Ultraschallschnitte der MCP- und PIP-Gelenkuntersuchung empfindlicher als die dorsalen Ultraschallschnitte im Detektieren von Kapseldistensionen waren, wurden diese zum Vergleich mit der klinischen Gelenkuntersuchung herangezogen. Von den 999 untersuchten PIP-Gelenken wurden 231 von den Patienten als druckschmerzhaft angegeben. 38 PIP-Gelenke von volar und 129 PIP-Gelenke von dorsal hatten in der PD-Untersuchung einen Grad 1-3 (vgl. Tabellen 23; 24).

Von 197 untersuchten Handgelenken wurden bei der klinischen Untersuchung 66 als geschwollen getastet, während laut Ultraschalluntersuchung 134 Gelenke mit Kapselerweiterung vorhanden waren. Von den 197 Handgelenken wurden 67 als druckschmerzhaft empfunden. Ein positives PD-Signal wiesen 91 Handgelenke auf. Das entspricht 46 % aller untersuchten Handgelenke (vgl. Tabellen 23; 24).

Die klinische Tastuntersuchung von 976 MTP-Gelenken ergab 112 geschwollene und 304 druckschmerzhafte Gelenke. Zum Vergleich ergab die Ultraschalluntersuchung 364 Positivbefunde im GS- und 159 Positivbefunde im PD-Modus (vgl. Tabellen 23; 24).

Tabelle 23: Vergleich der klinischen Untersuchung auf Schwellung mit GS-Befunden – kleine Gelenke

Gelenkstatus	MCP-SW	MCP-GS	PIP-SW	PIP-GS	HG-SW	HG-GS	MTP-SW	MTP-GS
positiv	209	423 / 281	201	358 / 269	66	134	112	364
negativ	789	575 / 717	798	641 / 731	131	63	864	612
Gesamt	998	998 / 998	999	999 / 1000	197	197	976	976

Anmerkungen: Basis = 998 MCP-, 999/1000 PIP- und 976 MTP-Gelenke sowie 197 Handgelenke der 100 RA-Patienten; eingetragene Werte entsprechen Gelenkbefunden; SW = klinische Untersuchung auf Schwellung; GS = Ultraschalluntersuchung im GS-Modus; positiv = Anzahl der Gelenke mit Schwellung beziehungsweise mit Kapseldistension; negativ = Anzahl der Gelenke ohne Schwellung beziehungsweise ohne Kapseldistension; MCP-GS und PIP-GS weisen Werte von volar / dorsal auf

Tabelle 24: Vergleich der klinischen Untersuchung auf Druckschmerz mit PD-Befunden - kleine Gelenke

Gelenkstatus	MCP-DS	MCP-PD	PIP-DS	PIP-PD	HG-DS	HG-PD	MTP-DS	MTP-PD
positiv	260	54 / 191	231	38 / 129	67	91	304	159
negativ	738	944 / 806	768	961 / 871	130	106	672	817
Gesamt	998	998 / 997	999	999 / 1000	197	197	976	976

Anmerkungen: Basis = 998/997 MCP-, 999/1000 PIP- und 976 MTP-Gelenke sowie 197 Handgelenke der 100 RA-Patienten; eingetragene Werte entsprechen Gelenkbefunden; DS = klinische Untersuchung auf Druckschmerz; PD = Ultraschalluntersuchung im PD-Modus; positiv = Anzahl der Gelenke mit Druckschmerz beziehungsweise mit PD-Signal; negativ = Anzahl der Gelenke ohne Druckschmerz beziehungsweise ohne PD-Signal; MCP-PD und PIP-PD weisen Werte von volar / dorsal auf

4.3.2 Befunde der klinischen Gelenkuntersuchung der großen Gelenke

Im Folgenden werden die erhobenen Befunde der Ellbogen-, Schulter-, Knie-, Hüft- sowie der oberen Sprunggelenke aufgeführt.

Insgesamt gingen 182 Ellbogengelenke in die Auswertung mit ein. Davon tastete der untersuchende Arzt in neun Gelenken eine Schwellung. Zum Vergleich ergab die Ultraschalluntersuchung 20 Gelenke mit einer Kapseldistension. Wesentlich häufiger gaben die Patienten hingegen Schmerz im Ellbogengelenk an. Dies war bei 32 Gelenken der Fall. Sieben von 182 untersuchten Ellbogen wiesen in der PD-Untersuchung ein positives PD-Signal (Grad 1-3) auf (vgl. Tabellen 25; 26).

Bei der klinischen Gelenkuntersuchung des Schultergelenks war in nur einem Gelenk eine Schwellung erkannt worden. In der Referenzmethode Ultraschall gelang dies bei 29. Die Patienten gaben hingegen in 20 Fällen Schmerz in der Schulter an. Bei den axillären Schnittbildern wurde keine PD-Untersuchung durchgeführt (vgl. Tabellen 25; 26).

Die Erfassung von Schmerzhaftigkeit im Hüftgelenk erfolgt nach EULAR anamnestisch und konnte bei 88 von 100 Patienten durchgeführt werden. Von den insgesamt 176 betreffenden Hüftgelenken wurden fünf als schmerzhaft empfunden. Von diesen fünf schmerzhaften Hüftgelenken war im Ultraschall eines mit einer Kapseldistension von Grad 1 aufgefallen. In einem Fall konnte die Hüfte aufgrund eines defekten Schallkopfes nicht beurteilt werden und in den restlichen drei schmerzhaften Gelenken zeigte die GS-Einstellung keine Kapseldistension. An den Hüftgelenken wurde ebenfalls keine PD-Untersuchung durchgeführt (vgl. Tabellen 25; 26).

Von 200 möglichen Kniegelenken konnten 173 in die Auswertung mit eingeschlossen und ausgewertet werden. Davon wurden neun als geschwollen getastet und 34 Kniegelenke

waren druckschmerzhaft. Die Ultraschalluntersuchung erfasste mit 53 Positivbefunden fast sechsmal so viele Gelenke mit einer Kapseldistension, wovon 70 % (37 Gelenke) mit Grad 1 bewertet wurden. In der PD-Einstellung zeigte sich in 7 Kniegelenken ein positives PD-Signal (vgl. Tabellen 25; 26).

Die Auswertung der Untersuchungsergebnisse der oberen Sprunggelenke ergab eine getastete Schwellung in 15 Gelenken und eine angegebene Druckschmerzhaftigkeit in 30 von insgesamt 180 untersuchten oberen Sprunggelenken. Im Vergleich dazu erbrachte die Ultraschalluntersuchung 31 obere Sprunggelenke mit einer Kapseldistension und neun obere Sprunggelenke mit PD-Signalen von Grad 1-3 (vgl. Tabellen 25; 26).

Tabelle 25: Vergleich der klinischen Untersuchung auf Schwellung mit GS-Befunden – große Gelenke

Gelenkstatus	Ellbogen SW	Ellbogen GS	Schulter SW	Schulter GS	Knie SW	Knie GS	OSG SW	OSG GS
positiv	9	20	1	29	9	53	15	31
negativ	173	162	177	149	164	120	165	149
Gesamt	182	182	178	178	173	173	180	180

Anmerkungen: Basis = 182 Ellbogen-, 178 Schulter-, 173 Knie- und 180 obere Sprunggelenke der 100 RA-Patienten; eingetragene Werte entsprechen Gelenkbefunden; SW = klinische Untersuchung auf Schwellung; GS = Ultraschalluntersuchung im GS-Modus; positiv = Anzahl der Gelenke mit Schwellung beziehungsweise mit Kapseldistension; negativ = Anzahl der Gelenke ohne Schwellung beziehungsweise ohne Kapseldistension; OSG = oberes Sprunggelenk

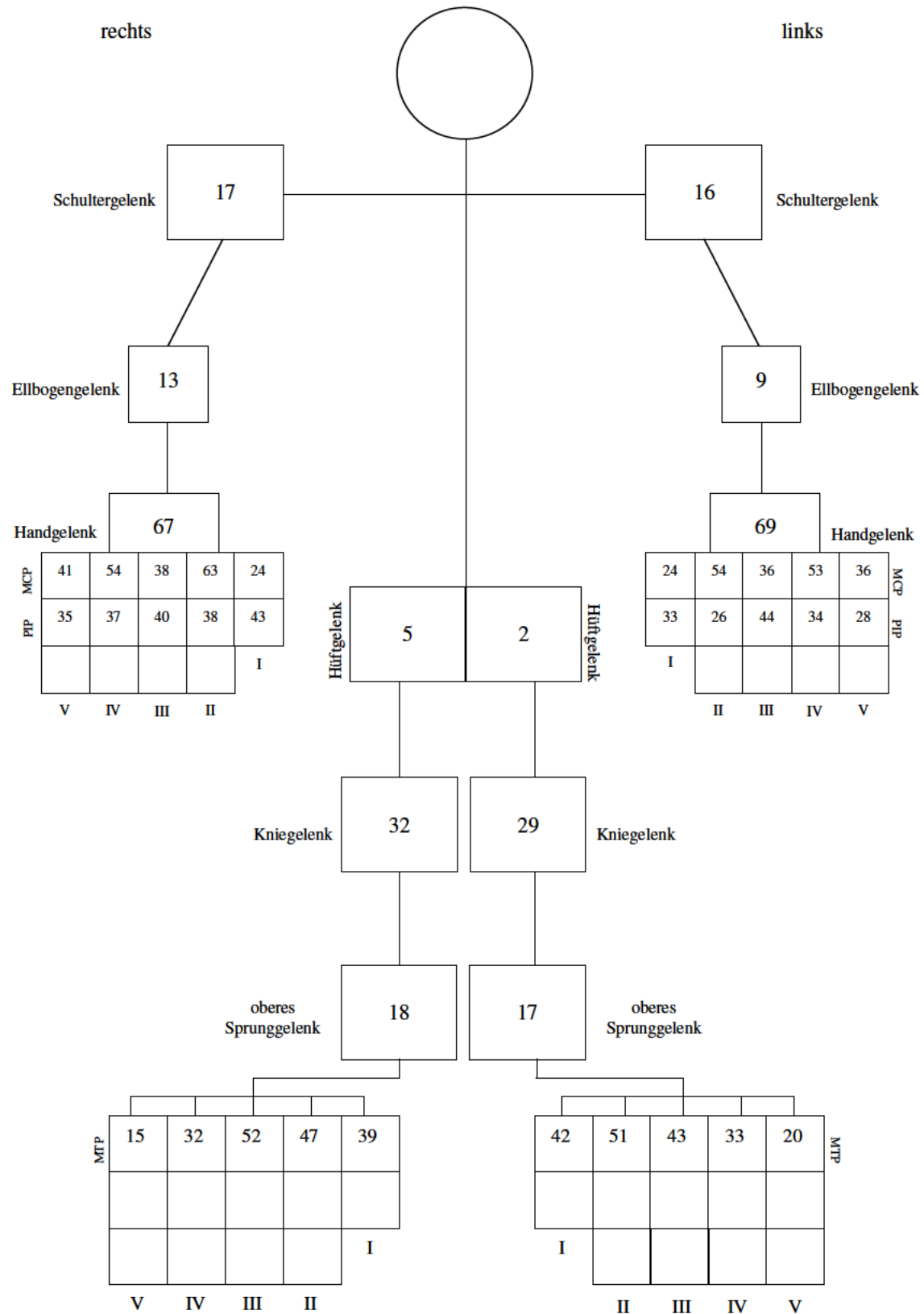
Tabelle 26: Vergleich der klinischen Untersuchung auf Druckschmerz mit PD-Befunden - große Gelenke

Gelenkstatus	Ellbogen DS	Ellbogen PD	Hüfte DS	Hüfte GS/PD	Knie DS	Knie PD	OSG DS	OSG PD
positiv	32	7	5	7 / -	9	7	30	9
negativ	150	175	171	153 / -	164	166	150	171
Gesamt	182	182	176	160 / -	173	173	180	180

Anmerkungen: Basis = 182 Ellbogen-, 176/160 Hüft-, 173 Knie- und 180 obere Sprunggelenke der 100 RA-Patienten; eingetragene Werte entsprechen Gelenkbefunden; DS = klinische Untersuchung auf Druckschmerz; GS = Ultraschalluntersuchung im GS-Modus; PD = Ultraschalluntersuchung im PD-Modus; positiv = Anzahl der Gelenke mit Druckschmerz beziehungsweise mit PD-Signal; negativ = Anzahl der Gelenke ohne Druckschmerz beziehungsweise ohne PD-Signal; OSG = oberes Sprunggelenk

In Abbildung 11 ist die Häufigkeit eines positiven GS-Ultraschallbefundes in Prozent eingetragen. Im GS-Modus wurde mit Abstand am häufigsten (rechts: 67 %; links: 69 %) eine Kapseldistension am Handgelenk detektiert.

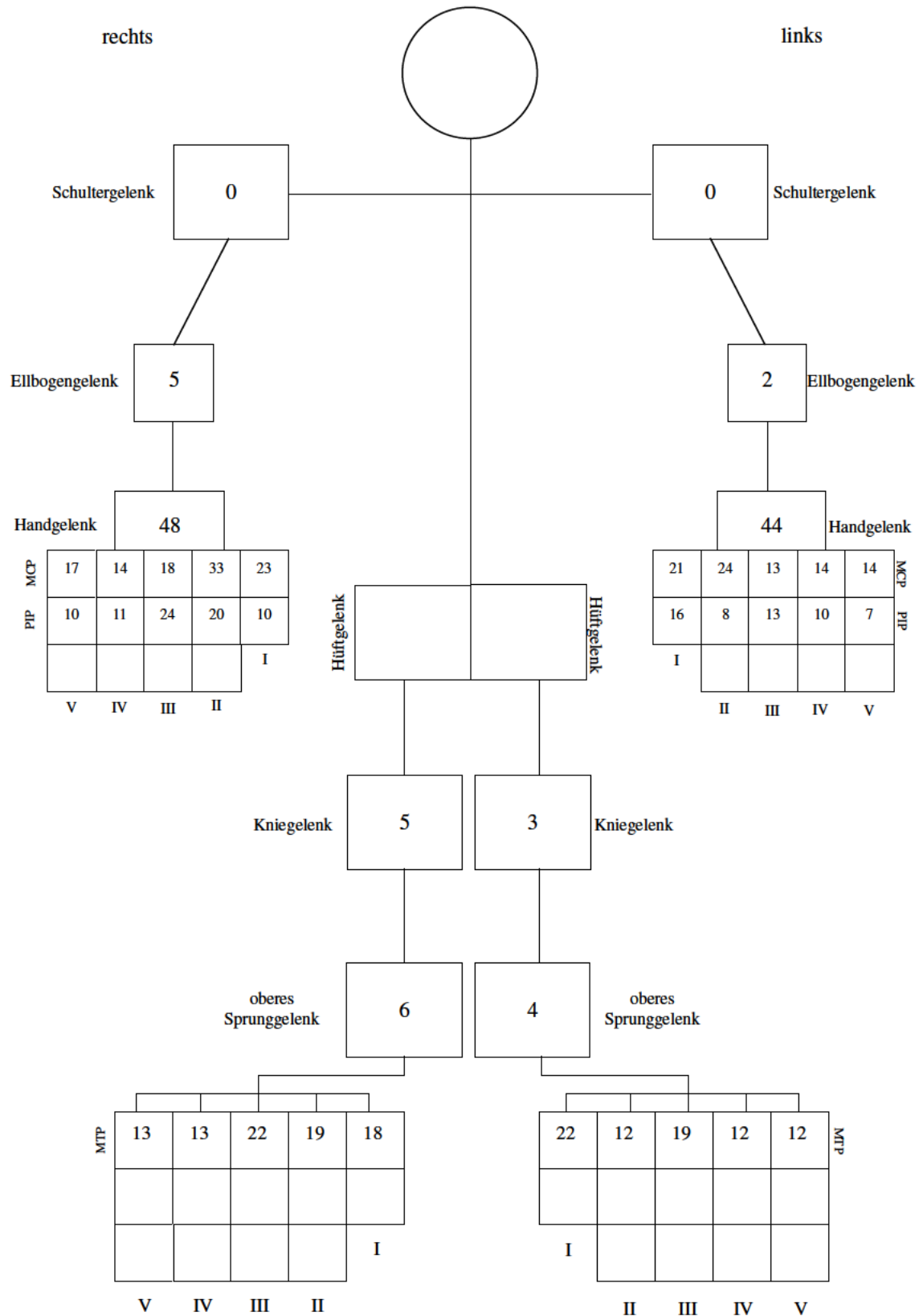
Abbildung 11: Positive Grayscale-Befunde, Grad 1-3 (in %)



Anmerkung: GS-Untersuchung der MCP- und PIP-Gelenke von volar

Abbildung 12 enthält die Häufigkeit eines positiven PD-Befundes (Grad 1-3) pro Gelenk in Prozent. Hierbei wird deutlich, dass positive PD-Befunde seltener erhoben wurden als Kapseldistensionen in der GS-Einstellung.

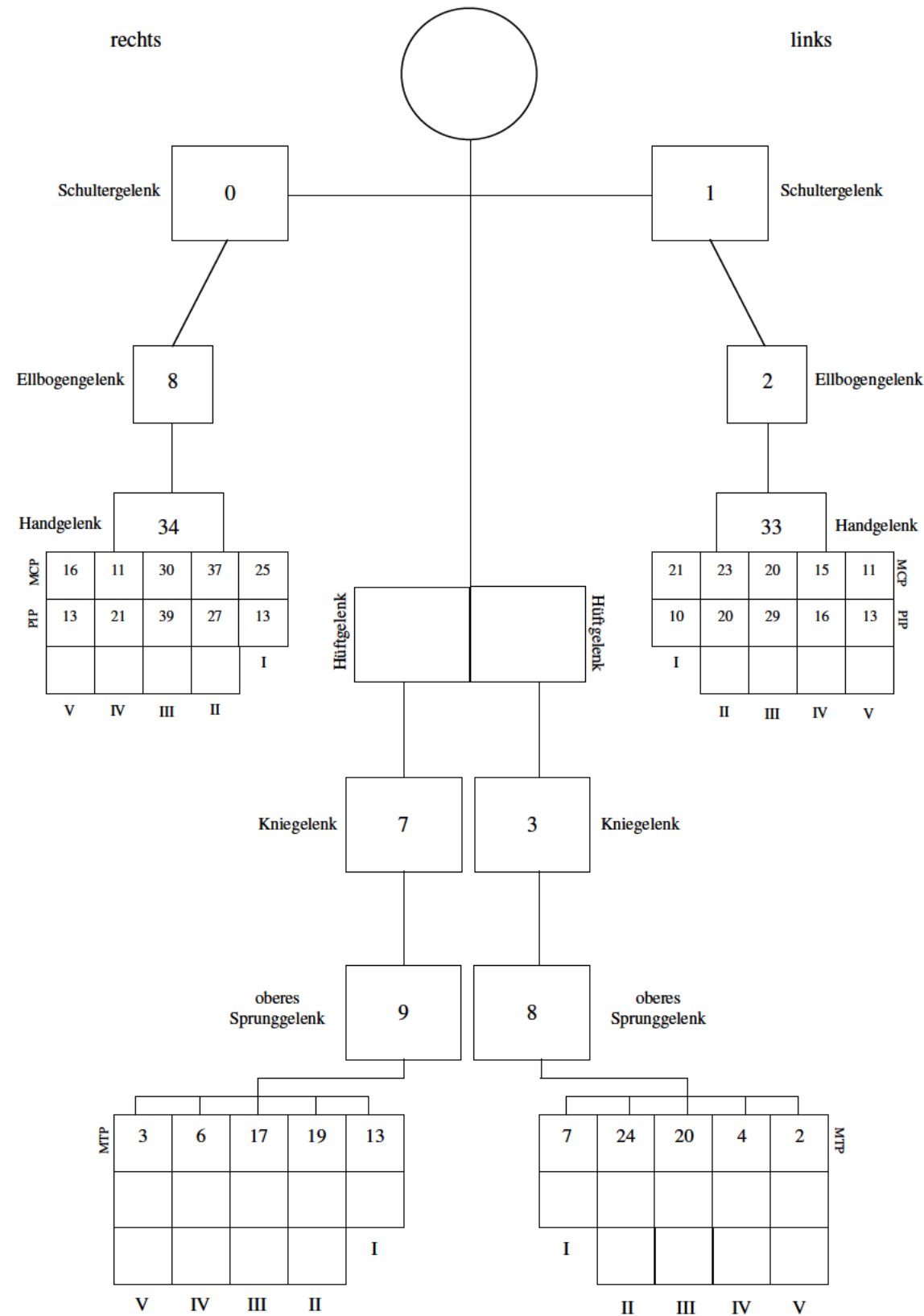
Abbildung 12: Positive Power Doppler-Befunde, Grad 1-3 (in %)



Anmerkung: PD-Untersuchung der MCP- und PIP-Gelenke von dorsal

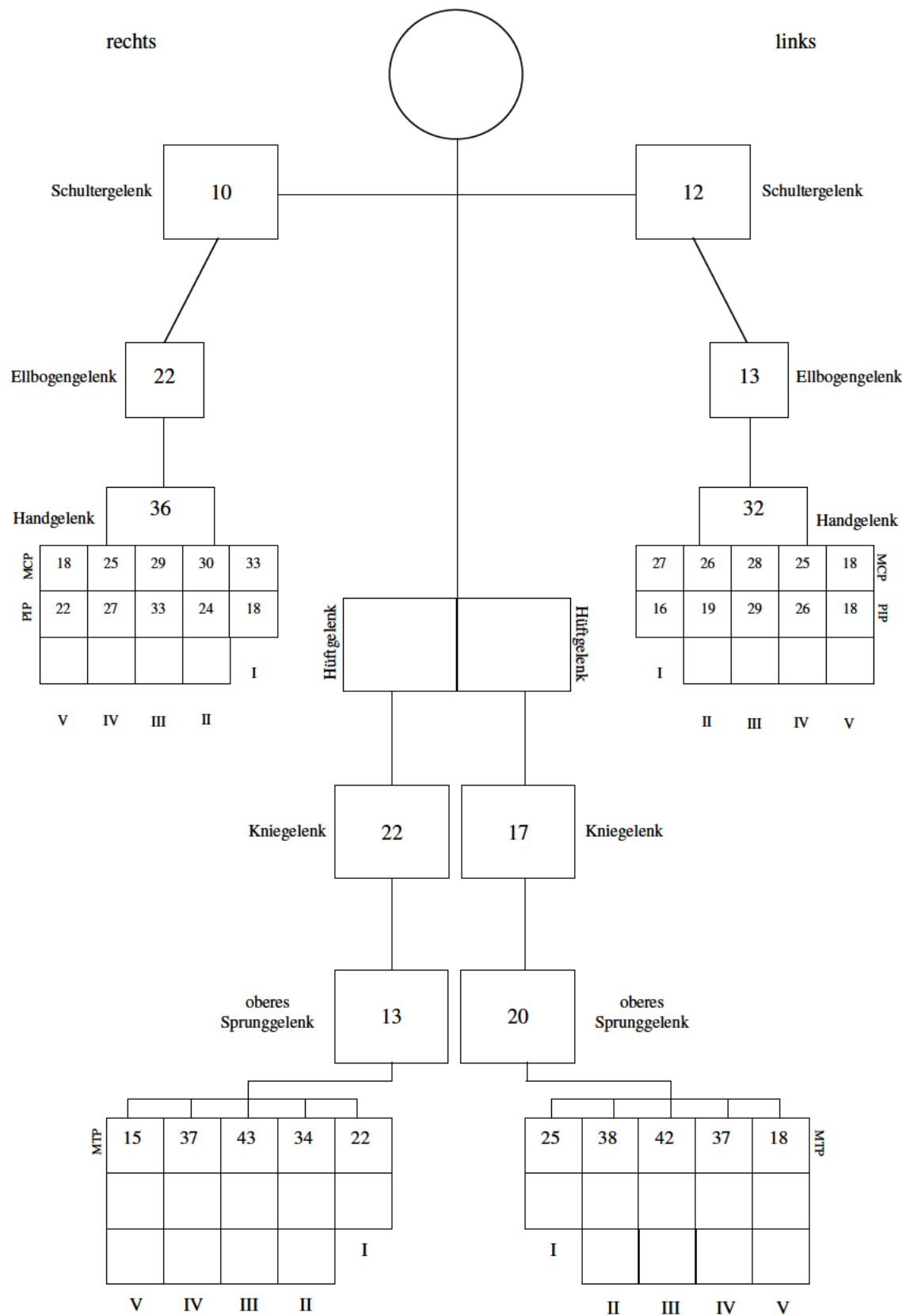
In Abbildung 13 ist die relative Häufigkeit geschwollen getasteter Gelenke in der klinischen Gelenkuntersuchung ersichtlich. Das am häufigsten als geschwollen getastete Gelenk war das rechte PIP-Gelenk III mit 39 %.

Abbildung 13: Gelenkschwellung in der klinischen Gelenkuntersuchung (in %)



Die Inzidenz der zweiten Untersuchungsqualität der klinischen Tastuntersuchung, die Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke, ist in Abbildung 14 dargestellt. Zu den häufigsten als druckschmerzhaft angegebenen Gelenken zählten hier die MTP-Gelenke der Zehenstrahlen III auf beiden Seiten (MTP III rechts, links) mit 43 beziehungsweise 42 %.

Abbildung 14: Druckschmerzhaftigkeit in der klinischen Gelenkuntersuchung (in %)



4.4 Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren

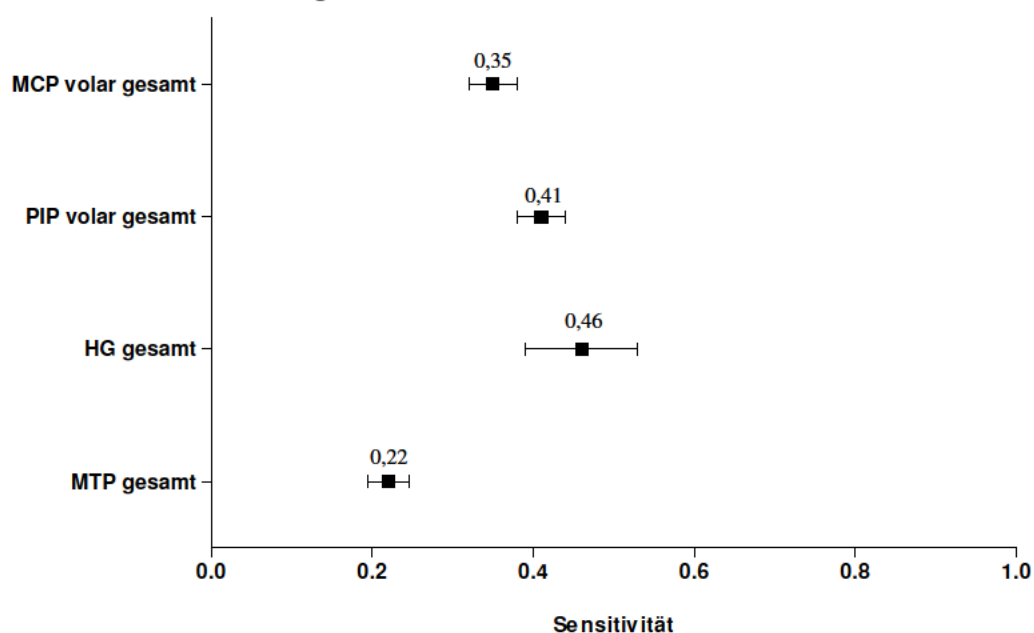
Bei der klinischen Tastuntersuchung der Gelenke wird ein Gelenk auf das Vorhandensein von zwei Symptomen, Schwellung und Druckschmerz, untersucht. Die folgenden Unterpunkte prüfen den Einfluss der Gelenkregion, der Erkrankungsdauer und der Krankheitsaktivität auf die Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung.

4.4.1 Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der untersuchten Gelenkregion - kleine Gelenke

Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der untersuchten Gelenkregion – kleine Gelenke

Die Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung war für die Detektion einer Gelenkschwellung gering. Im Vergleich zu den anderen Kleingelenkregionen hatte die klinische Tastuntersuchung der MTP-Gelenke mit 22 % die geringste Sensitivität. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, da sich das 95%-Konfidenzintervall der MTP-Gelenkuntersuchung nicht mit den 95%-Konfidenzintervallen der anderen Gelenkregionen überlappt, wie Abbildung 15 wiedergibt. Die höchste Sensitivität zeigte sich bei der Untersuchung der Handgelenke mit 46 %. Sie war signifikant höher als die Sensitivität der klinischen Tastuntersuchung der MCP- und MTP-Gelenke.

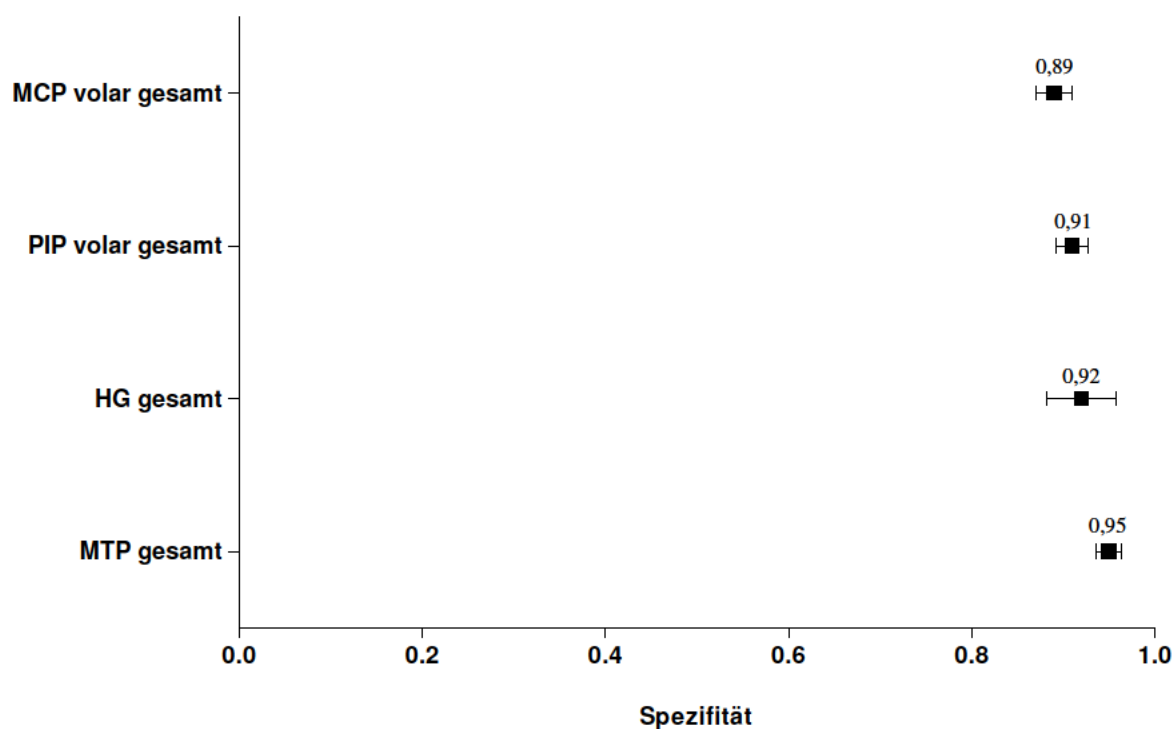
Abbildung 15: Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – kleine Gelenke



Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Sensitivität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 998 MCP-, 999 PIP-, 197 Hand- und 976 MTP-Gelenke der 100 RA-Patienten

Die Untersuchung der kleinen Gelenke auf vorhandene Schwellung mittels klinischer Tastuntersuchung hatte eine gute Spezifität. Bei allen vier Kleingelenkregionen lag sie um 90 %: MCP 89 %; PIP 91 %; HG 92 %; MTP 95 %. Auch hier zeigte die Tastuntersuchung des Handgelenks tendenziell eine höhere Spezifität im Vergleich zur Gelenkregion der MCP- und PIP-Gelenke, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Spezifität der klinischen Tastuntersuchung der MTP-Gelenke war jedoch signifikant höher als die der MCP- und PIP-Gelenke. Abbildung 16 zeigt die Spezifitäten der einzelnen Gelenkregionen mit dem jeweiligen 95%-Konfidenzintervall.

Abbildung 16: Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – kleine Gelenke

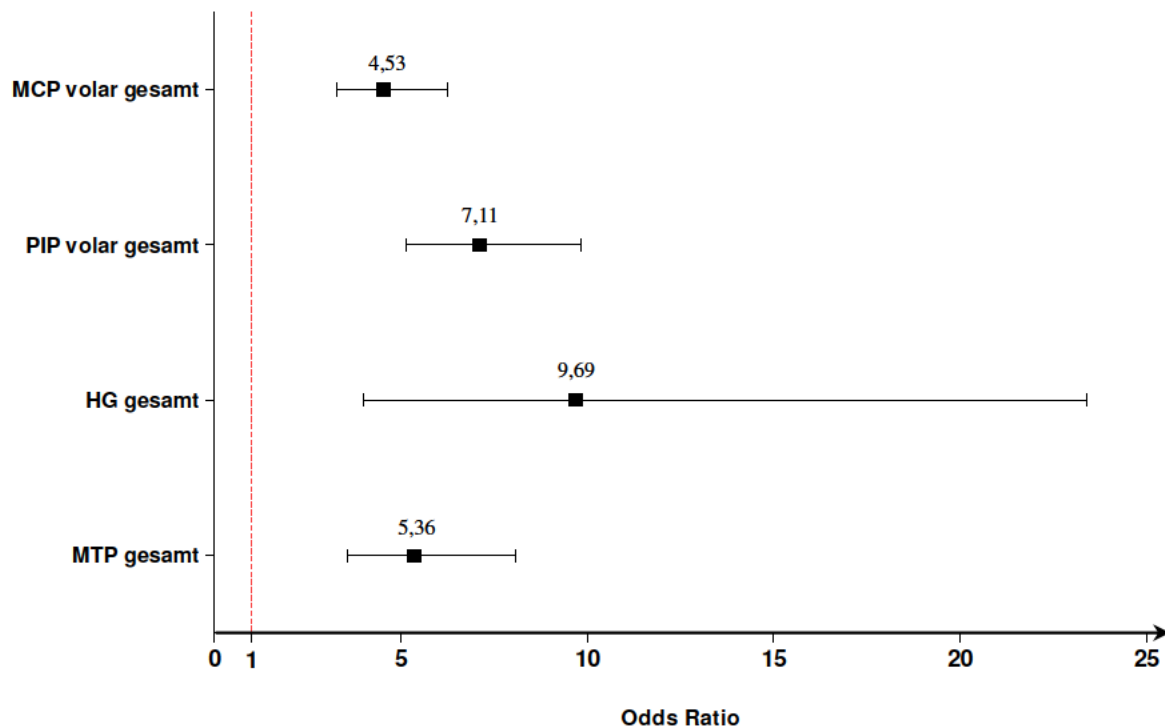


Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Spezifität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 998 MCP-, 999 PIP-, 197 Hand- und 976 MTP-Gelenke der 100 RA-Patienten

Odds Ratio als Zusammenhangsmaß von klinischer Gelenkuntersuchung und Arthrosonographie in Abhängigkeit von der Gelenkregion – kleine Gelenke

Abbildung 17 zeigt, dass die OR in allen Kleingelenkregionen Werte größer 1 angenommen hat. Tendenziell war die Chance eine Schwellung in den Regionen der PIP- sowie der Handgelenke zu tasten größer als in den restlichen Kleingelenkregionen. Die Unterschiede der OR der verschiedenen Gelenkregionen waren jedoch nicht signifikant.

Abbildung 17: Odds Ratio der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – kleine Gelenke



Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 998 MCP-, 999 PIP-, 197 Hand- und 976 MTP-Gelenke der 100 RA-Patienten

Positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – kleine Gelenke

Der PPW gibt die Wahrscheinlichkeit an, nach der das als geschwollen klassifizierte Gelenk auch tatsächlich geschwollen ist. Hier zeigte die Untersuchung des Handgelenks einen guten Wert mit 92 %. Die restlichen Kleingelenkregionen lagen bei 71 % (MCP) und 72 % (PIP, MTP). Die klinische Gelenkuntersuchung der kleinen Gelenke hatte allerdings einen mäßigen bis schlechten NPW. Speziell der negative Vorhersagewert der Untersuchung des Handgelenks wies mit einer bedingten Wahrscheinlichkeit von 44 % einen geringen Wert auf. Tabelle 27 zeigt die Sensitivitäten, Spezifitäten, PPW und NPW der klinischen Tastuntersuchung der kleinen Gelenke auf Schwellung.

Tabelle 27: Klinische Gelenkuntersuchung auf Schwellung in Abhängigkeit von der Gelenkregion

Gütemaße	Gelenkregion: kleine Gelenke			
	MCP	PIP	HG	MTP
Sensitivität (%)	35	41	46	22
Spezifität (%)	89	91	92	95
PPW (%)	71	72	92	72
NPW (%)	65	73	44	67

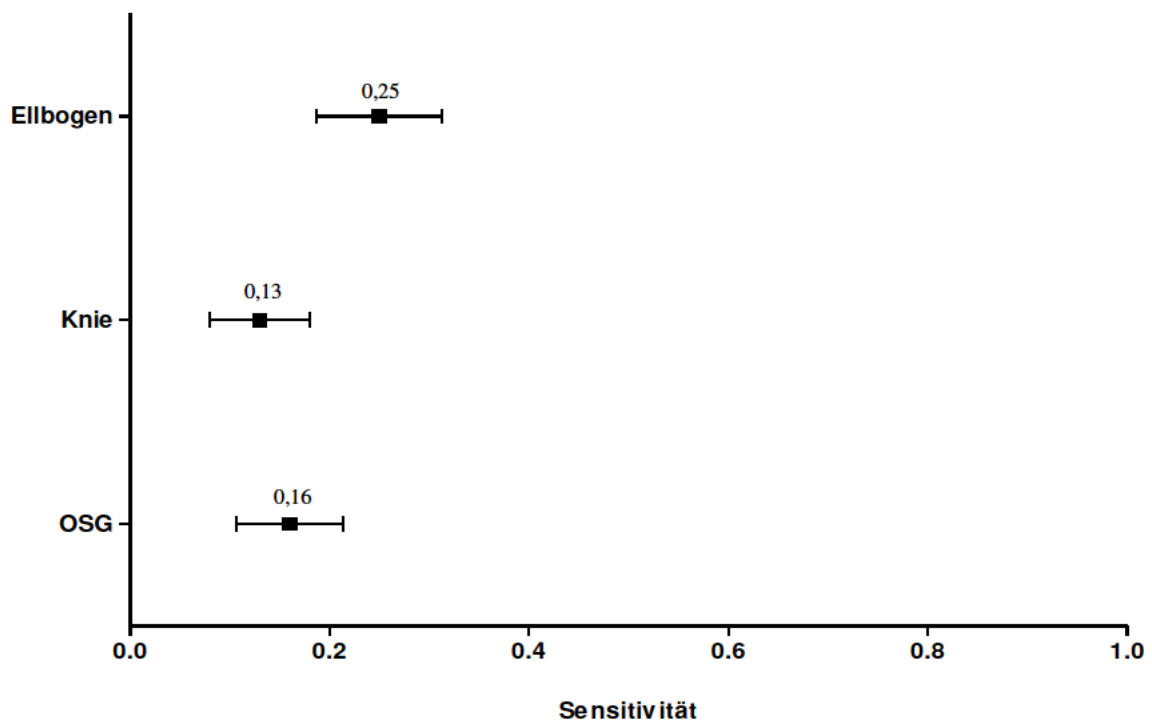
Anmerkungen: Gütemaße können Werte von null bis 100 % annehmen; Basis = 998 MCP-, 999 PIP-, 197 Hand- und 976 MTP-Gelenke der 100 RA-Patienten; PPW = positiv prädiktiver Wert; NPW = negativ prädiktiver Wert

4.4.2 Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der untersuchten Gelenkregion - große Gelenke

Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der untersuchten Gelenkregion – große Gelenke

Die Sensitivität der klinischen Tastuntersuchung an Ellbogen-, Schulter-, Knie- und oberem Sprunggelenk war insgesamt gering. Beim Schultergelenk konnten keine Werte berechnet werden, da in der klinischen Tastuntersuchung nur ein geschwollenes Gelenk vorhanden war, welches sich allerdings in der Ultraschalluntersuchung unauffällig präsentierte. In der GS-Einstellung der Referenzmethode hatten insgesamt nur 29 Schultergelenke eine Kapselerweiterung. Zudem war die Gesamtanzahl der positiven Befunde bei beiden Untersuchungstechniken bei allen großen Gelenken relativ gering. Die Sensitivität der klinischen Untersuchung der Ellbogen lag bei 25 %, die der Kniegelenke bei 13 % und der oberen Sprunggelenke bei 16 %.

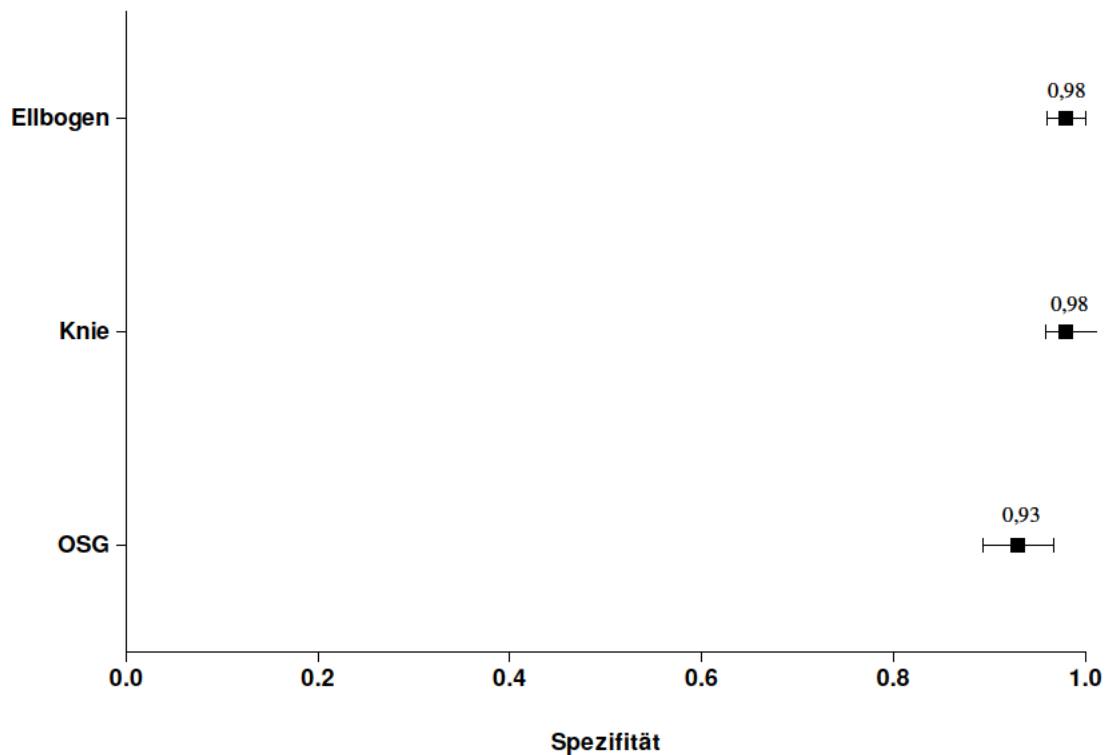
Abbildung 18: Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – große Gelenke



Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Sensitivität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 182 Ellbogen-, 173 Knie- und 180 obere Sprunggelenke der 100 RA-Patienten; OSG = oberes Sprunggelenk

Ähnlich wie bei den kleinen Gelenken wies die klinische Gelenkuntersuchung sehr hohe Werte hinsichtlich der Spezifität auf. Die bedingte Wahrscheinlichkeit lag bei 98 % für Ellbogen- und Kniegelenk und bei 93 % für das obere Sprunggelenk. Beim Kniegelenk wird allerdings die Eins vom 95%-Konfidenzintervall eingeschlossen (vgl. Abbildung 19).

Abbildung 19: Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – große Gelenke

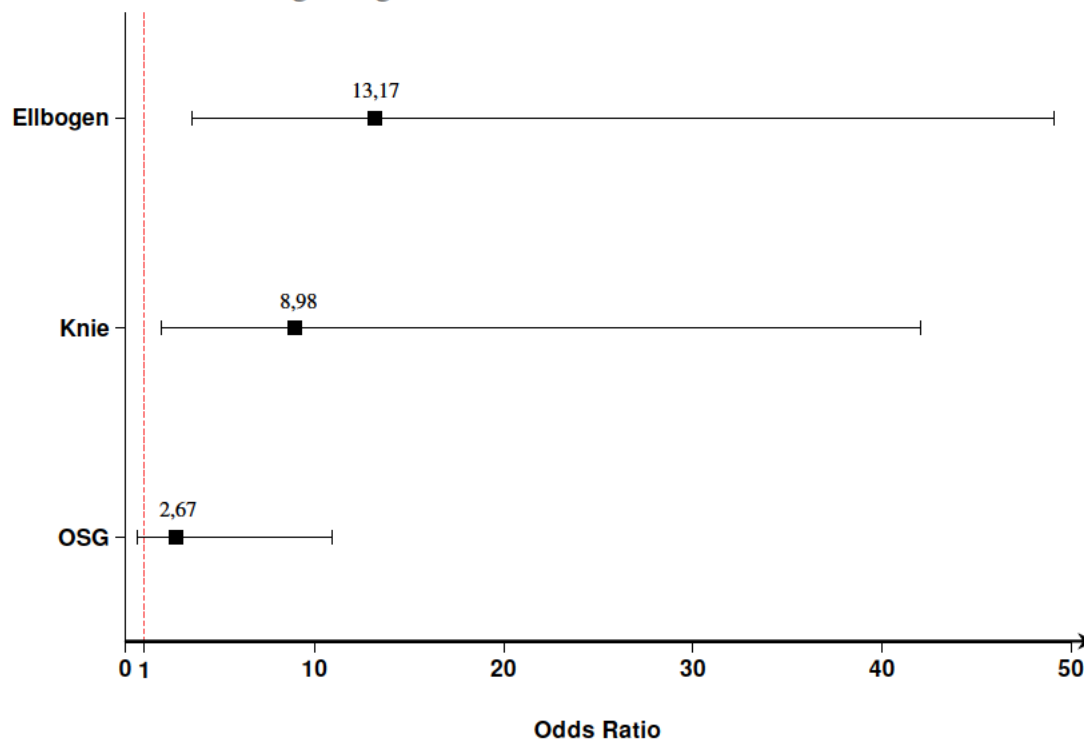


Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Spezifität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 182 Ellbogen-, 173 Knie- und 180 obere Sprunggelenke der 100 RA-Patienten; OSG = oberes Sprunggelenk

Odds Ratio als Zusammenhangsmaß von klinischer Gelenkuntersuchung und Arthrosonographie in Abhängigkeit von der Gelenkregion – große Gelenke

Die Berechnung der OR erbrachte beim Vergleich der großen Gelenkregionen keine signifikanten Unterschiede (vgl. Abbildung 20).

Abbildung 20: Odds Ratio der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – große Gelenke



Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 182 Ellbogen-, 173 Knie- und 180 obere Sprunggelenke der 100 RA-Patienten; OSG = oberes Sprunggelenk

Positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Gelenkregion – große Gelenke

Der PPW für ein als geschwollen klassifiziertes Ellbogengelenk lag bei 56 %, für ein Kniegelenk bei 78 % und für ein oberes Sprunggelenk bei 33 %.

Im Falle eines negativen Testergebnisses, also einer Gelenkuntersuchung ohne den Befund einer Schwellung, war der negative Vorhersagewert bei den Ellbogengelenken bei 91%, bei den Kniegelenken bei 72 % und der oberen Sprunggelenke bei 84 %.

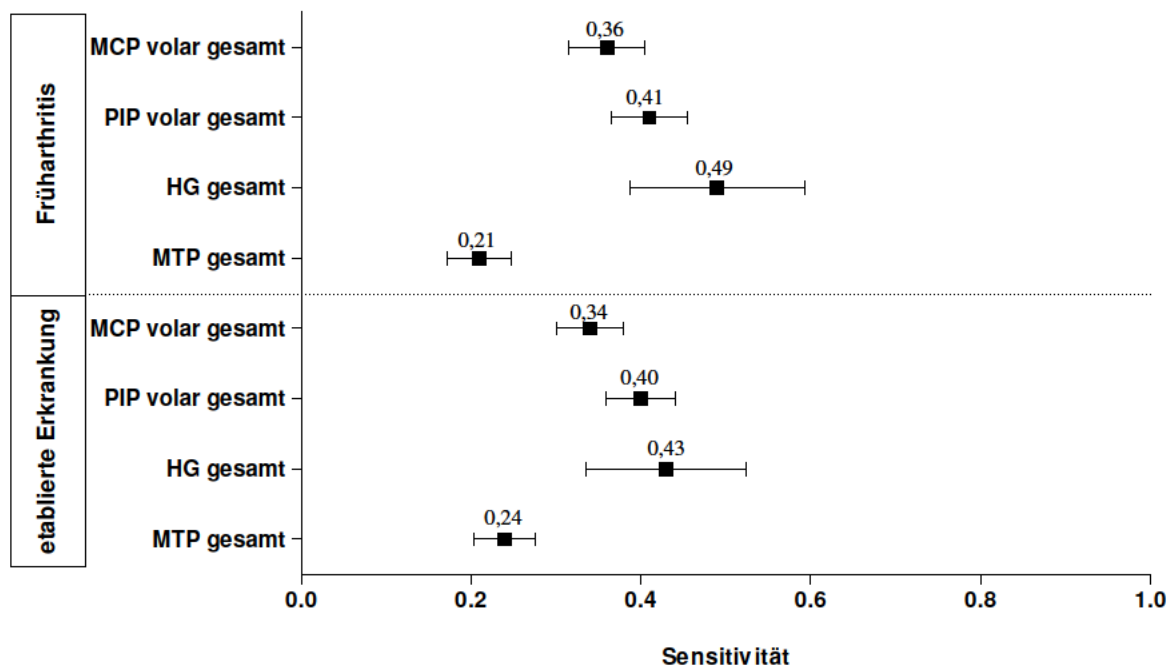
4.4.3 Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

Das gesamte Patientenkollektiv konnte entsprechend der Erkrankungsdauer in zwei Gruppen unterteilt werden. Patienten, bei welchen sich die Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung vor weniger als zwei Jahren manifestierte, kamen in die Früharthritis-Untergruppe. Die restlichen Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als zwei Jahren seit Erstdiagnose bildeten die Untergruppe der etablierten Erkrankung. Anhand dieser Einteilung wurden erneut Kontingenztafeln erstellt und die Sensitivität, Spezifität, der PPW und der NPW für Kleingelenkregionen berechnet (vgl. Tabelle A1).

Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

Bei beiden Untergruppen bestätigte sich, dass die Sensitivität der klinischen Tastuntersuchung der MTP-Gelenke im Vergleich zu den anderen Kleingelenkregionen am geringsten war. In beiden Gruppen hatte dieser Unterschied zu anderen Regionen statistische Signifikanz. Im Vergleich zwischen etablierter und früher Erkrankung tendierte die Sensitivität bei etablierter Erkrankung für jede untersuchte Gelenkregion geringer zu sein als in der jeweiligen Gelenkregion der Gruppe mit einer Früharthrititis. Dieser Differenz fehlte jedoch die statistische Signifikanz.

Abbildung 21: Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

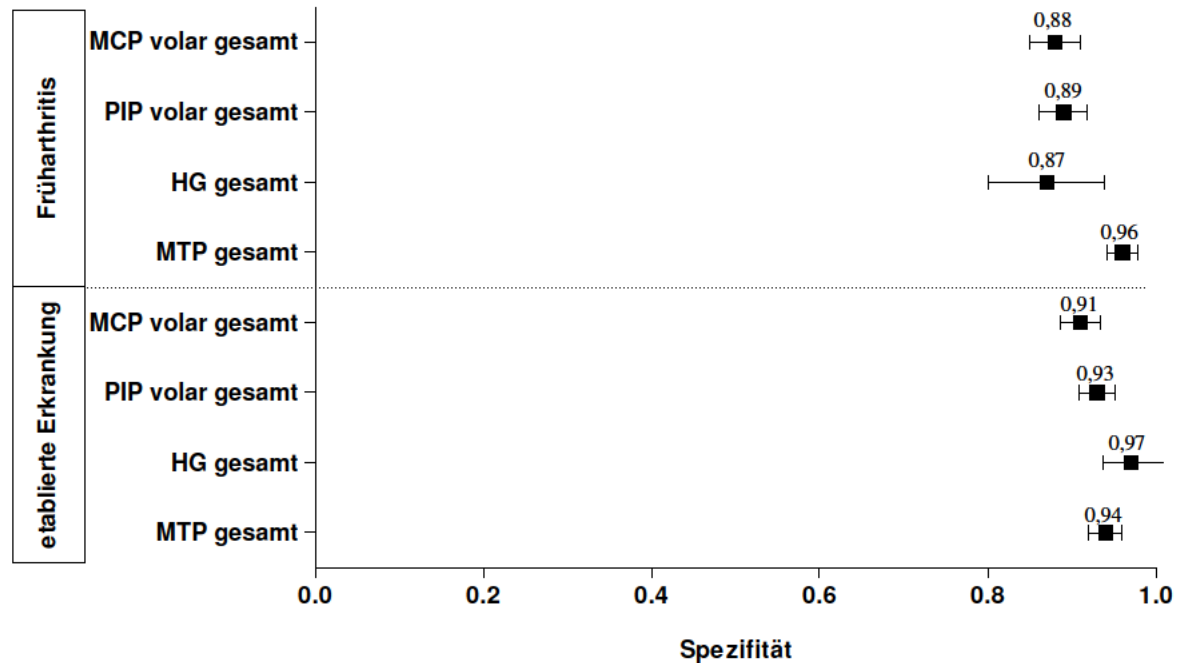


Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Sensitivität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 449 MCP-, 450 PIP-, 90 Hand- und 445 MTP-Gelenke der 45 Früharthrititis-Patienten; 549 MCP-, 549 PIP-, 107 Hand- und 531 MTP-Gelenke der 54 Patienten mit etablierter Erkrankung

Die Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung war in der MTP-Region der Früharthrititis-Subgruppe signifikant am höchsten. In der Subgruppe der etablierten Erkrankung unterschied sich die Spezifität zwischen den verschiedenen Regionen nicht signifikant. Ebenso konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beim direkten Vergleich derselben Gelenkregionen, wie beispielsweise der MCP-Gelenke der Früharthritiden und der MCP-Gelenke der etablierten Erkrankung, gezeigt werden. Das 95%-Konfidenzintervall der Spezifität der Tastuntersuchung des Handgelenks bei der Gruppe der etablierten Erkrankung schloss die 1 mit ein. Somit war dieser Wert nicht aussagekräftig. In den Ab-

bildungen 21 und 22 sind die Sensitivität und Spezifität der Untergruppen gegenübergestellt.

Abbildung 22: Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer



Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Spezifität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 449 MCP-, 450 PIP-, 90 Hand- und 445 MTP-Gelenke der 45 Früharthritis-Patienten; 549 MCP-, 549 PIP-, 107 Hand- und 531 MTP-Gelenke der 54 Patienten mit etablierter Erkrankung

Odds Ratio der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

Die Berechnung der OR als Zusammenhangsmaß erbrachte beim Vergleich beider Untergruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede (vgl. Abbildung A7).

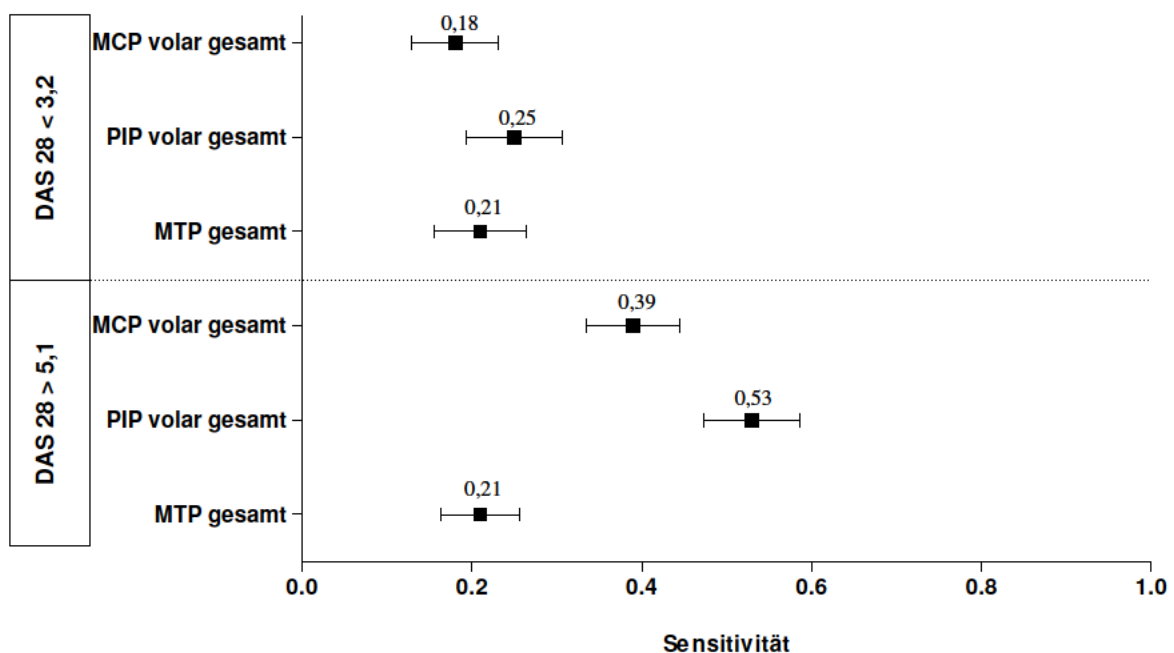
4.4.4 Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität

Um einen möglichen Einfluss der Krankheitsaktivität auf die Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung zu ermitteln, wurden zwei Untergruppen mit den beiden Extremen der Krankheitsaktivität gebildet. Die Charakteristika beider Untergruppen sind in oben aufgeführter Tabelle 12 ersichtlich. Die Gruppe mit niedriger Krankheitsaktivität enthielt Patienten in Remission und niedriger Krankheitsaktivität ($\text{DAS } 28 < 3,2$). Die andere Gruppe bestand aus Patienten mit hoher Krankheitsaktivität ($\text{DAS } 28 > 5,1$). Da die Anzahl untersuchter Handgelenke in beiden Subgruppen zu gering war, werden hier nur die Ergebnisse der MCP-, PIP- sowie MTP-Gelenke aufgeführt.

Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität

In der Gruppe mit niedriger Krankheitsaktivität lag die Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in der Region der MCP-Gelenke bei 18 % und bei den PIP-Gelenken bei 25 %. Zum Vergleich hierzu betrug die Sensitivität bei der Subgruppe mit hoher Krankheitsaktivität in diesen Gelenkregionen doppelt so viel mit 39 % für MCP-Gelenke und 53 % für die PIP-Gelenke. Dieser Unterschied besaß sowohl für die MCP-Gelenkregion als auch für die PIP-Gelenkregion statistische Signifikanz. In der Gruppe mit hoher Krankheitsaktivität war die Sensitivität der Untersuchung der PIP-Gelenke statistisch signifikant größer im Vergleich zur Untersuchung der MCP-Gelenke. Zwischen der Sensitivität der Untersuchung der MTP-Gelenkregion der Gruppe mit niedriger Krankheitsaktivität und der Gruppe mit hoher Krankheitsaktivität bestand kein statistisch signifikanter Unterschied. Sie war bei beiden Subgruppen bei niedrigen 21 % (vgl. Abbildung 23).

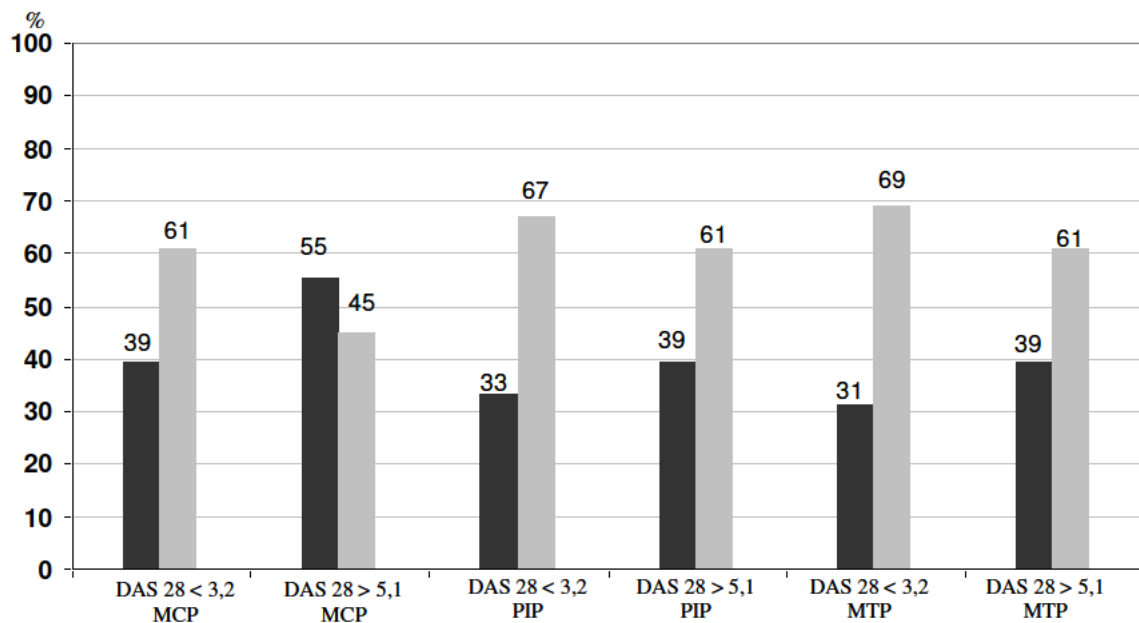
Abbildung 23: Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität



Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Sensitivität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 219 MCP-, 220 PIP- und 217 MTP-Gelenke der 22 RA-Patienten mit DAS 28 < 3,2; 300 MCP-, 300 PIP- und 295 MTP-Gelenke der 30 RA-Patienten mit DAS 28 > 5,1

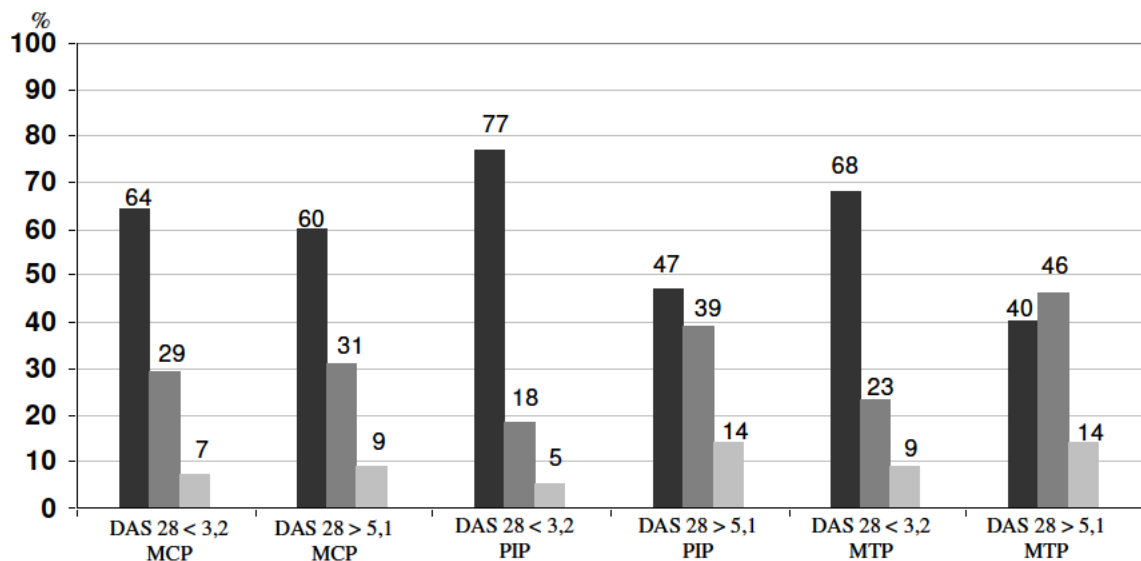
Die Verteilung der Graduierungen 1-3 der Positivbefunde in der Referenzmethode zeigt, dass sowohl bei niedriger als auch hoher Krankheitsaktivität in der Referenzmethode Ultraschall prozentual mehr Negativbefunde (Grad 0) als Positivbefunde (Grad 1-3) erhoben wurden (vgl. Tabelle A2). Die Untersuchung der MCP-Gelenke der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität bildete jedoch eine Ausnahme. Der prozentuale Anteil der Positivbefunde überstieg den Anteil der Negativbefunde. Abbildung 24 zeigt im Balkendiagramm die relative Häufigkeit der Positiv- und Negativbefunde der Arthrosonographie und Abbildung 25 die relative Verteilung der Grade 1-3 dieser Positivbefunde. Bei allen Gelenkregionen außer der MTP-Gelenkregion der Gruppe mit hoher Krankheitsaktivität wurde die Gradeinteilung eins am häufigsten vergeben. Bei der Ultraschalluntersuchung der MTP-Gelenke der Gruppe mit hoher Krankheitsaktivität wurden mehr Gelenke mit Grad 2 bewertet als mit Grad 1 und 3.

Abbildung 24: Positiv- und Negativbefunde der Arthrosonographie in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität



Anmerkungen: Positivbefunde = dunkelgrau; Negativbefunde = hellgrau; in %; Basis = 219 MCP-, 220 PIP- und 217 MTP-Gelenke der 22 RA-Patienten mit DAS 28 < 3,2; 300 MCP-, 300 PIP- und 295 MTP-Gelenke der 30 RA-Patienten mit DAS 28 > 5,1

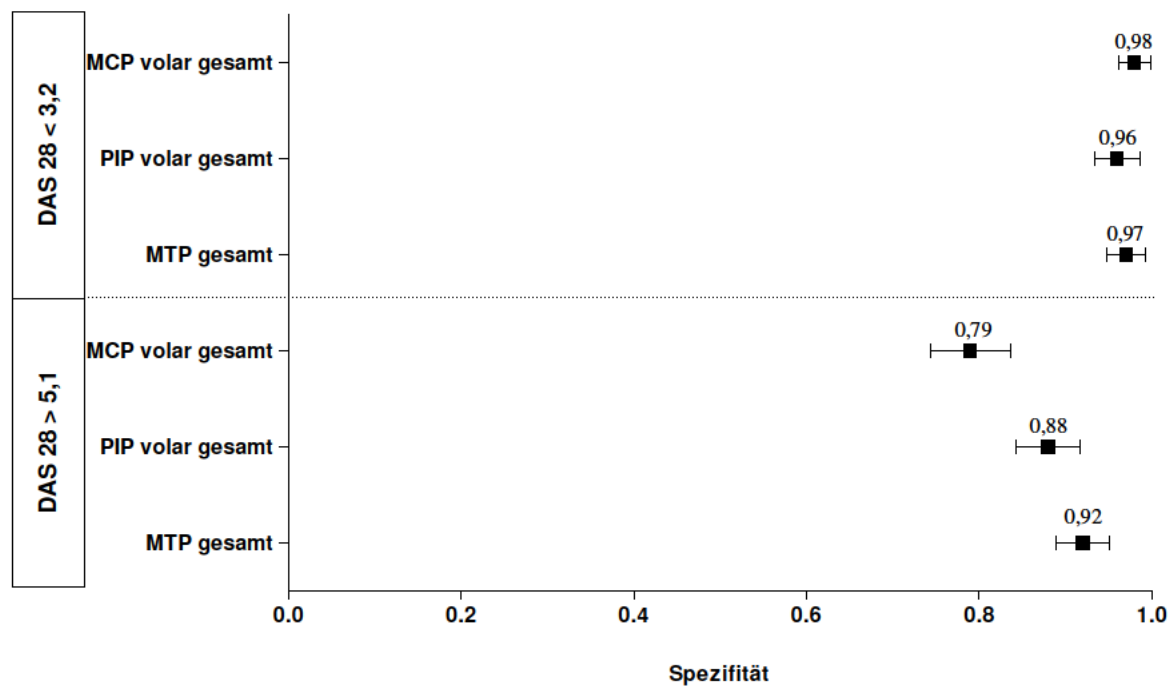
Abbildung 25: Verteilung der Grade 1-3 der Arthrosonographie in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität



Anmerkungen: Grad 1 = schwarz; Grad 2 = dunkelgrau; Grad 3 = hellgrau; in %; Basis = 219 MCP-, 220 PIP- und 217 MTP-Gelenke der 22 RA-Patienten mit DAS 28 < 3,2; 300 MCP-, 300 PIP- und 295 MTP-Gelenke der 30 RA-Patienten mit DAS 28 > 5,1

Die Spezifität der klinischen Tastuntersuchung der MCP-Gelenke lag bei der Gruppe mit niedriger Krankheitsaktivität bei 98 % und bei den Patienten mit hoher Krankheitsaktivität statistisch signifikant niedriger bei 79 %. Im Bereich der PIP-Gelenke zeigte ebenfalls die Subgruppe der weniger aktiven RA eine statistisch signifikant höhere Spezifität mit 96 % im Vergleich zu 88 %. Ähnlich den Ergebnissen der Sensitivität innerhalb der Gruppe mit hoher Krankheitsaktivität war auch die Spezifität der PIP-Gelenke im Vergleich zur MCP-Gelenkregion signifikant größer. Auch hier war im Bereich der MTP-Gelenke kein statistisch signifikanter Unterschied bei einer Spezifität von 97 % der wenig aktiven Subgruppe und 92 % der Gruppe mit hoch aktiver RA (vgl. Abbildung 26).

Abbildung 26: Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität

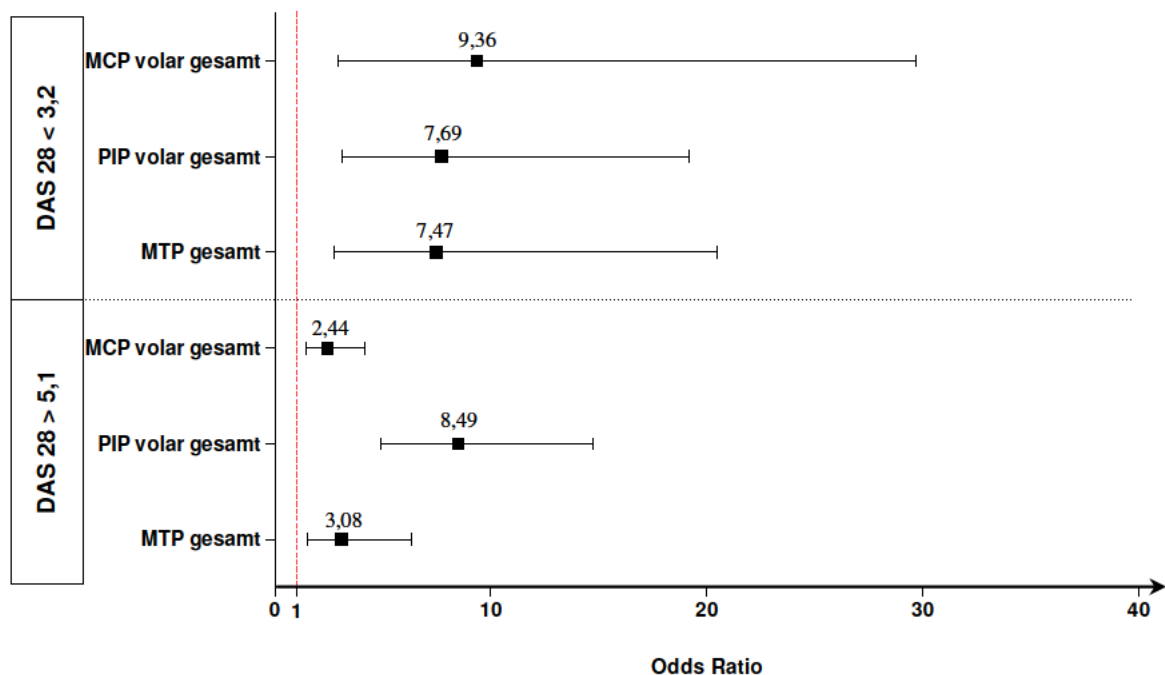


Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Spezifität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 219 MCP-, 220 PIP- und 217 MTP-Gelenke der 22 RA-Patienten mit DAS 28 < 3,2; 300 MCP-, 300 PIP- und 295 MTP-Gelenke der 30 RA-Patienten mit DAS 28 > 5,1

Odds Ratio der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität

Die OR der klinischen Tastuntersuchung der PIP-Gelenke der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität war statistisch signifikant höher im Vergleich zur Tastuntersuchung der MCP-Gelenke derselben Subgruppe. Wie in Abbildung 27 zu erkennen ist, gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

Abbildung 27: Odds Ratio der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität



Anmerkungen: Zahlenwert = Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 219 MCP-, 220 PIP- und 217 MTP-Gelenke der 22 RA-Patienten mit DAS 28 < 3,2; 300 MCP-, 300 PIP- und 295 MTP-Gelenke der 30 RA-Patienten mit DAS 28 > 5,1

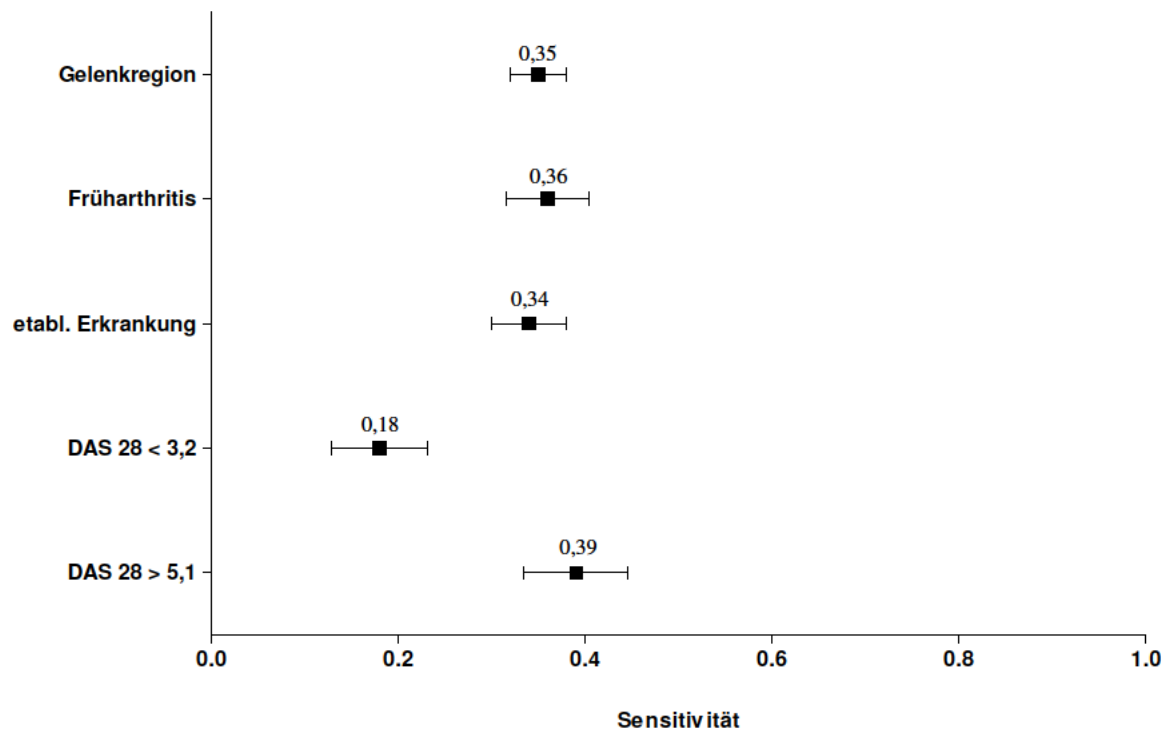
4.4.5 Testgüte der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit der verschiedenen Einflussfaktoren – ein Überblick

Um einen Überblick über die Einflüsse der Faktoren Gelenkregion (1a), Erkrankungsdauer (1b) und Krankheitsaktivität (1c) zu bekommen, werden im Folgenden die Sensitivität, Spezifität und OR der einzelnen Kleingelenkregionen MCP, PIP und MTP unter den jeweiligen Einflussfaktoren beschrieben.

Bei allen drei Gelenkregionen gab es hinsichtlich der OR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Einflussfaktoren. Bei allen Berechnungen nahm die OR Werte größer 1 an (vgl. Abbildungen A8-A10).

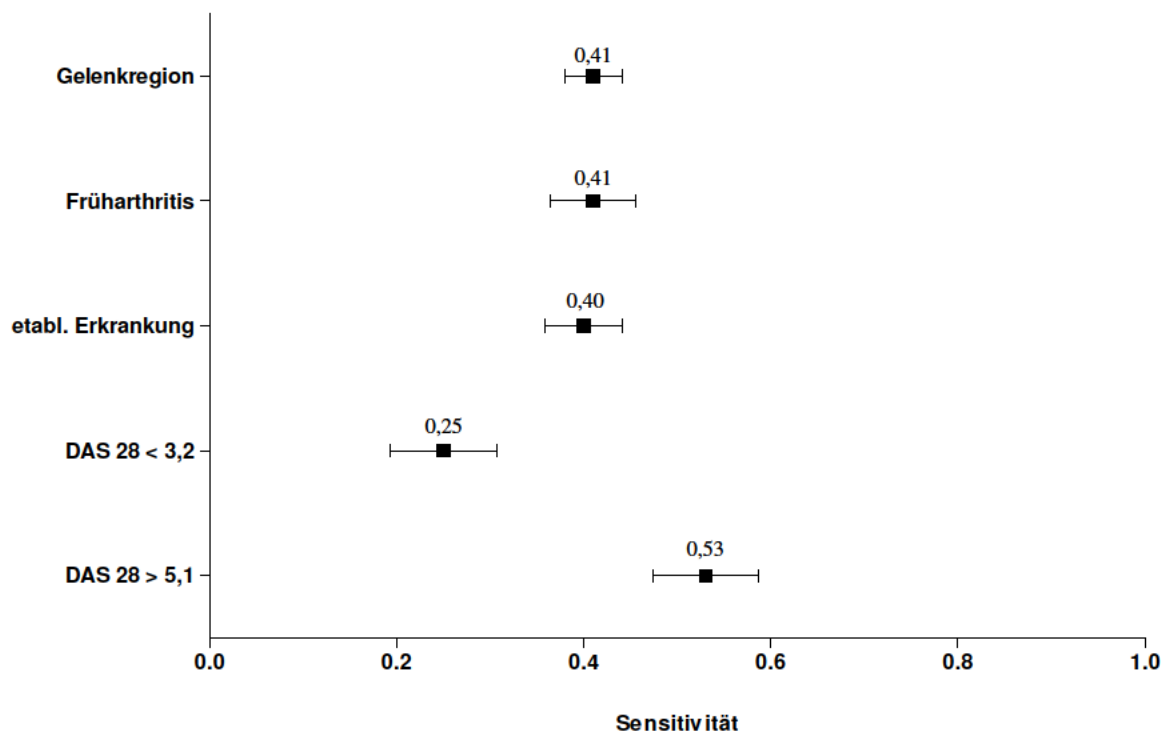
Unter dem Einflussfaktor der niedrigen Krankheitsaktivität war die Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung sowohl der MCP- als auch der PIP-Gelenke statistisch signifikant am geringsten. Bei der klinischen Gelenkuntersuchung der PIP-Gelenke der Gruppe mit hoher Krankheitsaktivität erreichte die Sensitivität den höchsten Wert (53 %). Diese Differenz zu den Ergebnissen der anderen Einflussfaktoren war statistisch signifikant. Bei den MTP-Gelenken wurde die Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung von keinem der Faktoren maßgeblich beeinflusst. In den Abbildungen 28-30 sind die Sensitivitäten der einzelnen Gelenkregionen unter den Einflussfaktoren aufgetragen.

Abbildung 28: Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – MCP-Gelenke



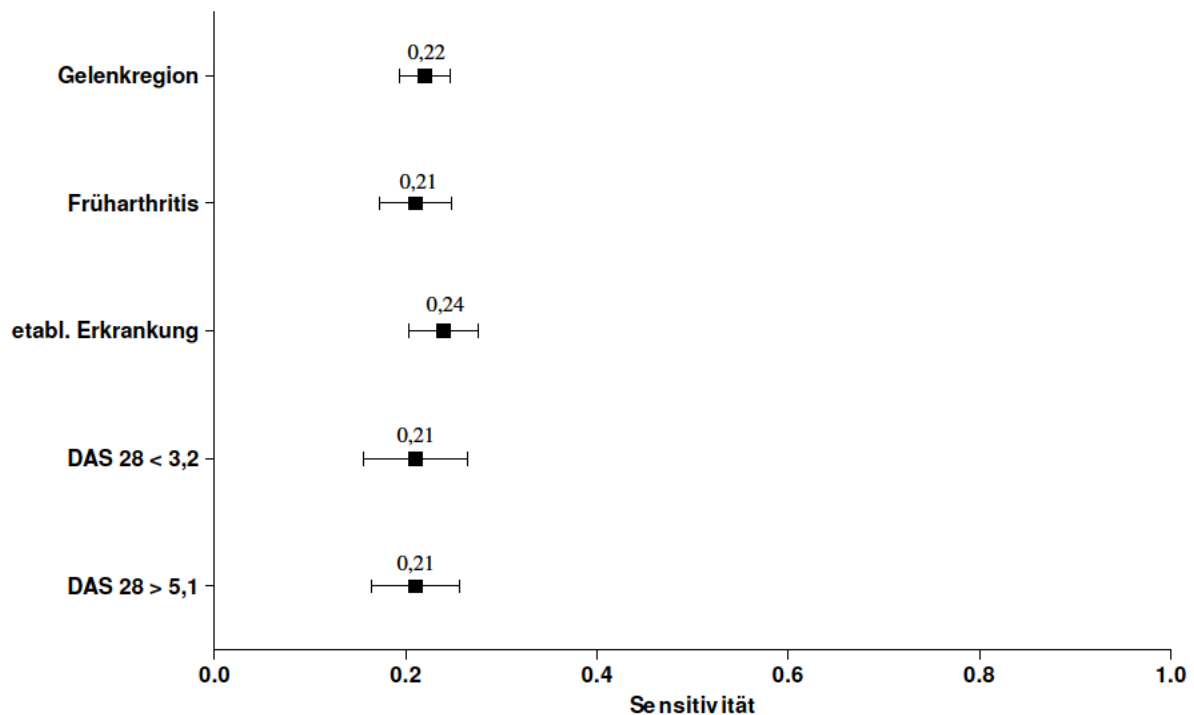
Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Sensitivität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 998 MCP-Gelenke (Gelenkregion), 449 MCP-Gelenke (Früharthritis), 549 MCP-Gelenke (etablierte Erkrankung), 219 MCP-Gelenke (DAS 28 < 3,2), 300 MCP-Gelenke (DAS 28 > 5,1); etabl. = etablierte

Abbildung 29: Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – PIP-Gelenke



Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Sensitivität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 999 PIP-Gelenke (Gelenkregion), 450 PIP-Gelenke (Früharthritis), 549 PIP-Gelenke (etablierte Erkrankung), 220 PIP-Gelenke (DAS 28 < 3,2), 300 PIP-Gelenke (DAS 28 > 5,1); etabl. = etablierte

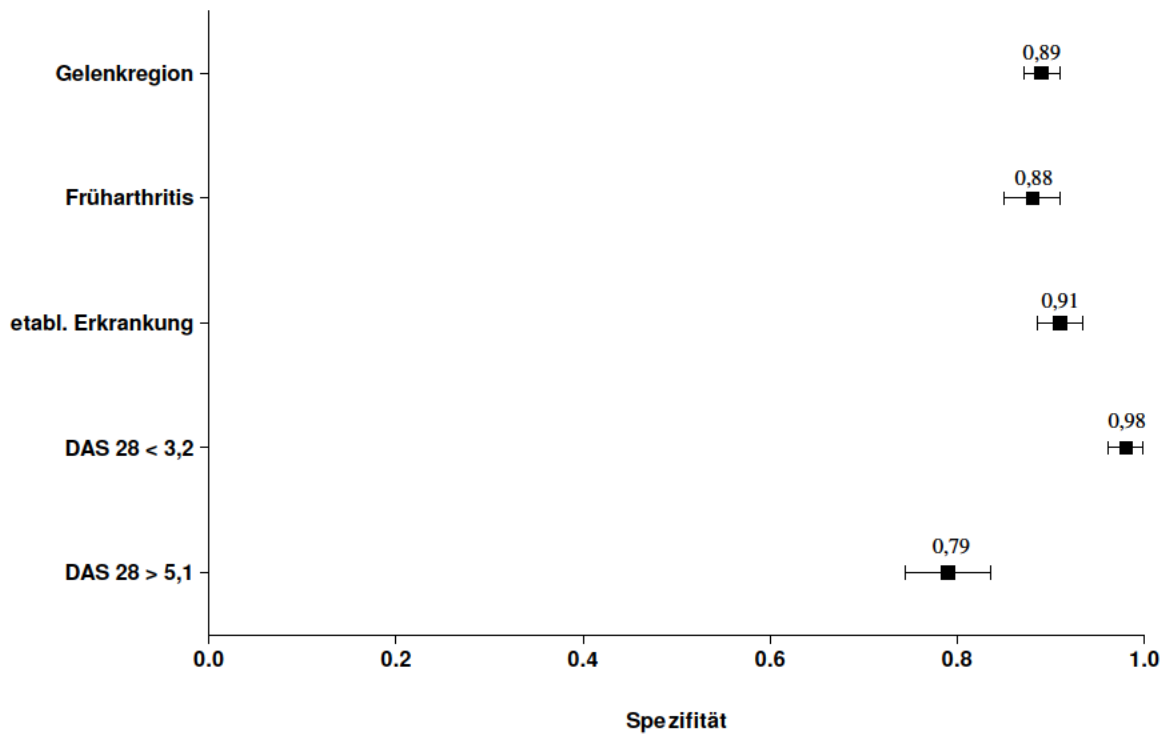
Abbildung 30: Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – MTP-Gelenke



Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Sensitivität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 976 MTP-Gelenke (Gelenkregion), 445 MTP-Gelenke (Früharthritis), 531 MTP-Gelenke (etablierte Erkrankung), 217 MTP-Gelenke (DAS 28 < 3,2), 295 MTP-Gelenke (DAS 28 > 5,1); etabl. = etablierte

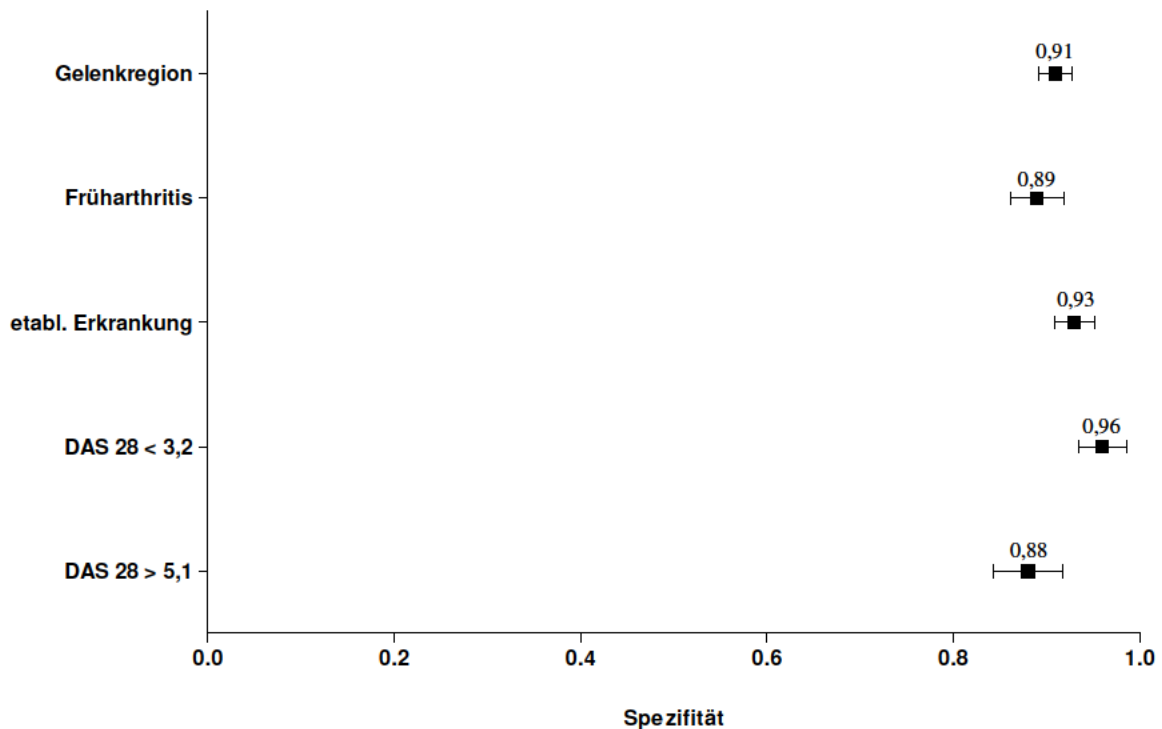
Die Spezifität der klinischen Tastuntersuchung der MCP-Gelenke lag in der Subgruppe mit niedriger Krankheitsaktivität statistisch signifikant höher und in der Gruppe mit hoher Krankheitsaktivität statistisch signifikant niedriger im Vergleich zur Spezifität aller Untersuchten. Bei den PIP-Gelenken konnte die klinische Gelenkuntersuchung in der Untergruppe der niedrigen Krankheitsaktivität im Vergleich zu den Subgruppen mit einer hohen Krankheitsaktivität sowie einer Früharthritis eine signifikant höhere Spezifität erreichen. Hier fand sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zur Gruppe mit hoher Krankheitsaktivität. Bei den MTP-Gelenken ließen sich unter keinem Einflussfaktor statistisch signifikante Ausschläge der Spezifität verzeichnen. Die Abbildungen 31-33 veranschaulichen die jeweilige Spezifität unter den verschiedenen Einflussfaktoren für die einzelnen Gelenkregionen.

Abbildung 31: Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – MCP-Gelenke



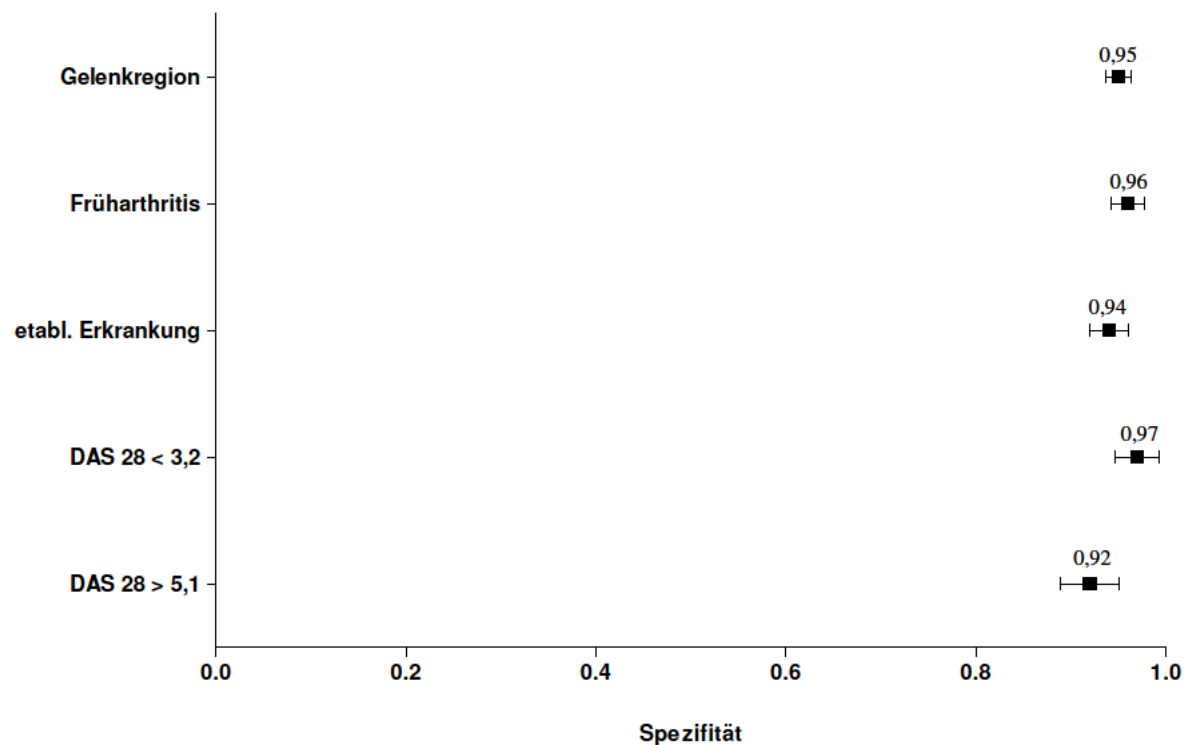
Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Spezifität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 998 MCP-Gelenke (Gelenkregion), 449 MCP-Gelenke (Früharthritis), 549 MCP-Gelenke (etablierte Erkrankung), 219 MCP-Gelenke (DAS 28 < 3,2), 300 MCP-Gelenke (DAS 28 > 5,1); etabl. = etablierte

Abbildung 32: Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – PIP-Gelenke



Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Spezifität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 999 PIP-Gelenke (Gelenkregion), 450 PIP-Gelenke (Früharthritis), 549 PIP-Gelenke (etablierte Erkrankung), 220 PIP-Gelenke (DAS 28 < 3,2), 300 PIP-Gelenke (DAS 28 > 5,1); etabl. = etablierte

Abbildung 33: Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – MTP-Gelenke



Anmerkungen: Zahlenwert = Mittelwert der Spezifität mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 976 MTP-Gelenke (Gelenkregion), 445 MTP-Gelenke (Früharthritis), 531 MTP-Gelenke (etablierte Erkrankung), 217 MTP-Gelenke (DAS 28 < 3,2), 295 MTP-Gelenke (DAS 28 > 5,1); etabl. = etablierte

4.5 Assoziation der Druckschmerzhaftigkeit mit positivem Power Doppler-Befund

Die zweite Symptomatik, die bei der klinischen Gelenkuntersuchung untersucht wurde, war die Druckschmerzhaftigkeit des Gelenks. Als Maß der Übereinstimmung wurde der McNemar-Test gerechnet.

Bei allen vier Gelenkregionen (MCP, PIP, HG und MTP) ergab der McNemar-Test ein statistisch signifikantes Ergebnis. Tabelle 28 zeigt die Werte der McNemar-Testungen für die kleinen Gelenkregionen.

Tabelle 28: Ergebnisse des McNemar-Tests

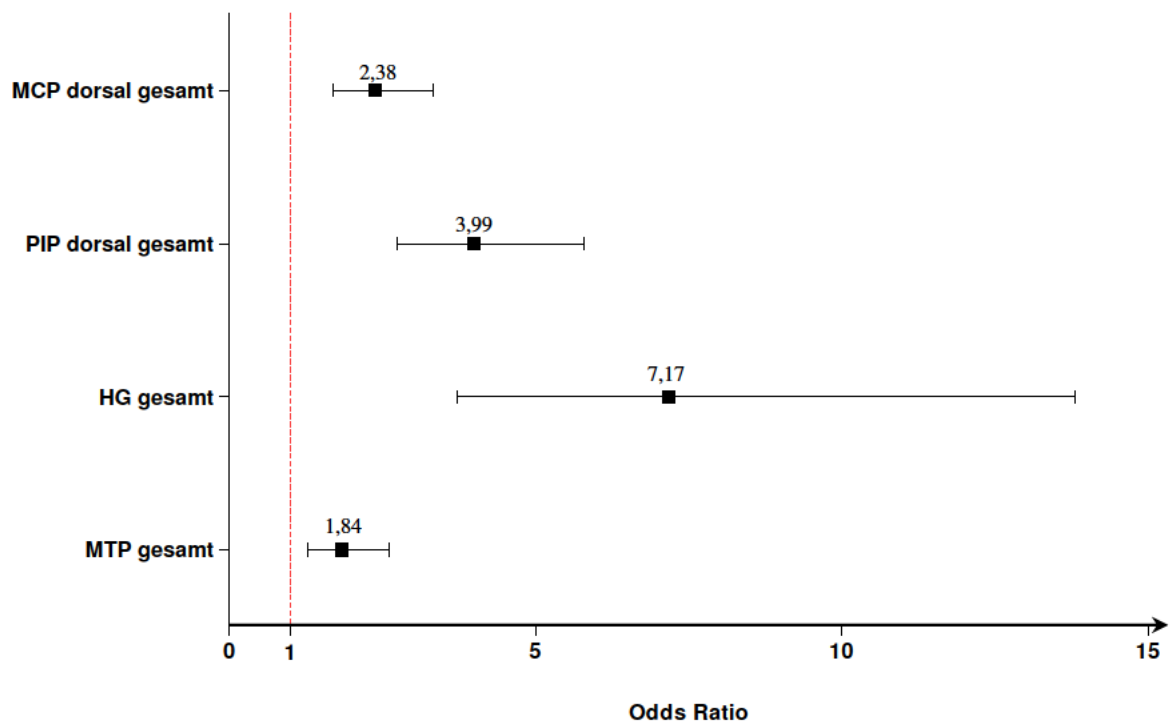
Gelenkregion	MCP dorsal	PIP dorsal	HG	MTP
McNemar-Test	15,73	44,46	10,29	64,30

Anmerkungen: McNemar-Testergebnis signifikant, wenn $\chi^2 > 3,84$; Werte ohne Einheit.

Als Assoziationsmaß diente die OR. Bei der klinischen Tastuntersuchung der PIP- und Handgelenke bestand im Vergleich zur Untersuchung der MTP-Gelenke ein signifikant

höherer Zusammenhang zwischen einer Druckschmerzhaftigkeit des Gelenks und einem positiven PD-Befund. Eine leichte Tendenz hin zu einem höheren positiven Zusammenhang zwischen einer Druckschmerzhaftigkeit und einem positiven PD-Befund an PIP- und Handgelenken im Vergleich zu MCP-Gelenken zeichnete sich ab, jedoch ohne statistische Signifikanz, wie in Abbildung 34 ersichtlich ist.

Abbildung 34: Assoziation der Druckschmerzhaftigkeit mit positivem Power Doppler-Befund



Anmerkungen: Zahlenwert = Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 997 MCP-, 1000 PIP-, 197 Hand- und 976 MTP-Gelenke der 100 RA-Patienten; MCP- und PIP-Gelenkschnitte von dorsal

5. Diskussion

Das Patientenkollektiv dieser Studie ist repräsentativ für die Erkrankung der RA. Dies spiegelt das Geschlechterverhältnis von drei Frauen zu einem Mann sowie das charakteristische durchschnittliche Alter von 59,6 Jahren wider (vgl. u.a. Scott et al. 2010; Renz-Polster & Krautzig 2008). Die im Durchschnitt moderate Krankheitsaktivität der Stichprobe, die erhöhten Entzündungsparameter CrP und BKS sowie die im Durchschnitt sechs druckschmerzhaften und fünf geschwollenen Gelenke (vgl. Tabelle 11) wurden bedingt durch die Einschlusskriterien, da diese mindestens ein geschwollenes oder druckschmerzhaftes Gelenk in der klinischen Gelenkuntersuchung voraussetzten und somit das Vorhandensein von Krankheitsaktivität forderten.

Die Anzahl eingeschlossener Patienten war mit 100 Patienten und insgesamt 4200 untersuchten Gelenken zwar relativ groß, für Rückschlüsse auf Einzelgelenkebene speziell der großen Gelenke reichte sie jedoch nicht aus. Aufgrund dessen konnten nur wenig Aussagen über die Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung an großen Gelenken getroffen werden. Aufgrund der größeren Anzahl an untersuchten Gelenken wurden jedoch für die kleinen Gelenke, wie die MCP- und PIP-, die Handgelenke und die MTP-Gelenke, belastbare Aussagen erzielt. Allerdings genügte auch hier die Fallzahl nicht, um für jedes einzelne Finger- oder Zehengelenk eine Auswertung durchzuführen.

Die Analyse der HAQ-Fragebögen der beiden Untergruppen Früharthritiden und etablierte Erkrankung ergab einen nahezu identischen HAQ-DI (1,09 Früharthritiden; 1,08 etablierte Erkrankung). Dies ist nur auf den ersten Blick überraschend, würde man doch bei einer chronisch-destruktiven Erkrankung in der Untergruppe der etablierten Erkrankung aufgrund der längeren Erkrankungsdauer eine größere Funktionseinschränkung erwarten. Allerdings zeigte sich in der Arbeit von Drossaers-Bakker et al. (1999) erst im Zwölfjahres-Follow-Up eine wesentliche Veränderung des HAQ-DI im Vergleich zu den Jahren null, drei und sechs. In der vorliegenden Arbeit litt die Untergruppe mit etablierter Erkrankung im Durchschnitt seit 8,4 Jahren an einer RA. Um eine stärkere Differenz beider Subgruppen bezüglich der Funktionskapazität beobachten zu können, könnte der Zeitpunkt der Untersuchung noch zu früh gewesen sein, so dass die Patienten mit etablierter Erkrankung noch nicht ausreichend starke Destruktionen und Funktionseinschränkungen davongetragen hatten, um sich von der Subgruppe der Früharthritiden im HAQ-DI deutlicher abzugrenzen. Seit Publikation der Daten von Drossaers-Bakker et al. (1999) gab es wesentliche Fortschritte in der Therapie, was ein Hinweis dafür sein könnte,

dass selbst lange Erkrankungsverläufe heutzutage ein besseres funktionales Langzeitergebnis haben als noch vor wenigen Jahren. Im Gegenzug hatten die Patienten der Früharthritisgruppe eine leicht höhere durchschnittliche Krankheitsaktivität. Insbesondere die Krankheitsaktivität, aber auch die Erkrankungsdauer sowie die Knochendestruktionen sind starke Einflussfaktoren der Funktionskapazität und somit des HAQ-DI (vgl. Drossaers-Bakker et al. 1999). In der vorliegenden Arbeit wiesen die Untergruppen Früharthritis und etablierte Erkrankung nahezu gleiche durchschnittliche Krankheitsaktivitäten im DAS 28 auf (4,53 Früharthritis; 4,27 etablierte Erkrankung). Die geforderte Krankheitsaktivität durch die Einschlusskriterien sowohl bei Patienten mit einer Früharthritis als auch mit einer etablierten Erkrankung dürfte dazu geführt haben.

In der Ultraschalluntersuchung zeigte sich im Patientenkollektiv dieser Studie eine für die Erkrankung typische relative Häufigkeit des Gelenkbefalls (vgl. Abbildungen 11-14) und bestätigte somit die bereits bekannten Manifestationsmuster. Vor allem die Kapseln der Handgelenke, MCP-, PIP- sowie MTP-Gelenke und die Kniegelenke waren am häufigsten erweitert (vgl. u.a. Grassi et al. 1998; Scott et al. 1986). Die klinische Gelenkuntersuchung erbrachte ein ähnliches Verteilungsmuster, jedoch wurden hier weniger häufig große Gelenke und MTP-Gelenke als geschwollen getastet. In den Arbeiten von Magni-Manzoni et al. (2009), Naredo et al. (2005), Wakefield et al. (2004), Kane et al. (2003) und Backhaus et al. (1999) wurden in der GS-Einstellung der Arthrosonographie mehr Kapseldistensionen detektiert, als geschwollene Gelenke in der klinischen Untersuchung getastet wurden. Auf dieser Grundlage ist die Arthrosonographie als Referenzmethode für die Berechnungen der Sensitivität und Spezifität der klinischen Untersuchung gewählt worden. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich erneut, dass die Arthrosonographie mehr Gelenke mit Kapseldistensionen erfassen konnte, als die klinische Gelenkuntersuchung geschwollene Gelenke fand. Interessanterweise war dies in Abhängigkeit der untersuchten Gelenkregion unterschiedlich stark ausgeprägt. Im Bereich der MCP-, PIP- und der Handgelenke erbrachte die Arthrosonographie doppelt so viel Positivbefunde und im Bereich der MTP-Gelenke sogar dreimal so viel. Aufgrund der schlechten Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung an MTP-Gelenken und der Tatsache, dass diese Gelenkregion nicht in die Formeln zur Berechnung der in dieser Arbeit verwendeten Krankheitsaktivitätsindizes mit einfließt (vgl. u.a. Smolen et al. 2003; Prevoo et al. 1995), kann davon ausgegangen werden, dass bei einigen Patienten die Krankheitsaktivität unterschätzt wurde, zumal die Patienten die Gelenke MTP II und III beider Seiten von allen untersuchten Gelenken am häufigsten als druckschmerzhaft angaben (vgl. Abbildung 14). Am Ellbogengelenk und am

oberen Sprunggelenk konnten nur die Hälfte der im Ultraschall entdeckten Kapselerweiterungen getastet werden. An den Kniegelenken registrierte die Arthrosonographie fast sechsmal so viele Gelenke mit Kapselerweiterungen wie die klinische Gelenkuntersuchung. Die klinische Gelenkuntersuchung erfasste nur ein geschwollenes Schultergelenk der 29 Schultergelenke mit Kapseldistension in den axillären Ultraschallschnittbildern. Der Vergleich der relativen Häufigkeiten der Positivbefunde beider Untersuchungsverfahren (vgl. Abbildungen 11-14) zeigt, dass die Kapseldistension in den Schultergelenken und insbesondere die Kapseldistensionen der MTP-Gelenke in der klinischen Gelenkuntersuchung unterschätzt wurden. Insgesamt zeigt sich ein tendenziell schlechtes Abschneiden der klinischen Gelenkuntersuchung an großen Gelenken.

Im GS-Untersuchungsgang konnten in dieser Studie sowohl bei den MCP-Gelenken als auch bei den PIP-Gelenken von volar mehr Positivbefunde erhoben werden als im Untersuchungsgang von dorsal. Von dorsal hatten mehr Gelenke Grad 0 und die Gesamtanzahl der Positivbefunde (Grad 1-3) lag jeweils unter der Summe der Positivbefunde von volar. Auch frühere Arbeiten legen ähnliche Beobachtungen dar (vgl. u.a. Vlad et al. 2011; Scheel et al. 2005a). Welcher der sensitivere Zugang in der GS-Untersuchung der Kleingelenke darstellt, wird durchaus noch kontrovers diskutiert. Østergaard & Szkudlarek (2005) wiesen darauf hin, dass eine Synovialitis nicht immer sowohl dorsal als auch volar vorhanden sein muss. Ihrer Veröffentlichung zufolge wiesen beispielsweise nur ein Drittel der PIP-Gelenke sowohl im dorsalen als auch im volaren Ultraschallschnittbild einen positiven Befund auf. Somit könnten bei einer Beschränkung auf nur einen Zugangsweg einige tatsächlich betroffene Gelenke übersehen werden. Auch aufgrund der aktuellen Daten dieser Studie scheint der Zugang von volar in der Detektion der Kapseldistensionen an Kleingelenken (MCP- und PIP-Gelenke) in der GS-Einstellung sensibler zu sein. An den MTP-Gelenken fand die Ultraschalluntersuchung nur von dorsal statt, da von plantar lediglich Knochenerosionen erfasst werden können. Erwartungsgemäß ging nicht jede in der GS-Einstellung gefundene Kapseldistension mit einem positiven Signal in der PD-Untersuchung einher. Interessant ist jedoch, dass auch hier die relative Häufigkeit der positiven PD-Signale zwischen den Gelenkregionen variierte. Die großen Gelenke zeigten im PD-Modus mit unter zehn Prozent eine relativ geringe Inzidenz einer synovialen Hyperperfusion, während die Handgelenke mit 48 % (rechts) und 44 % (links) am häufigsten ein positives PD-Signal aufwiesen (vgl. Abbildung 12). Konträr zu den Ergebnissen der GS-Untersuchung konnten in der PD-Untersuchung an den Kleingelenken (MCP- und PIP-Gelenke) mehr positive Befunde von dorsal als von volar erhoben werden. Mögliche

Gründe sind eine generelle Abhängigkeit der PD-Untersuchung von der Untersuchungstechnik und exogenen Einflüssen wie der Temperatur, körperlicher Aktivität, gefäßaktiver Medikamente wie beispielsweise NSAR (vgl. Zayat et al. 2011) sowie Nikotinkonsum und endogenen Faktoren wie der palmaren Platte der Gelenkkapsel, die bei Extension der Gelenke im Verdacht steht die Gefäße zu komprimieren. Anatomisch könnte eine geringere Gewebeschicht für eine sensitivere PD-Untersuchung von dorsal sprechen (vgl. u.a. Strunk et al. 2010; Schmidt & Lanz 2003; Welsing et al. 2001; van Riel 1992). Dass von dorsal mehr positive Signale detektiert werden konnten, steht jedoch den gegensätzlichen Erkenntnissen von Vlad et al. (2011) gegenüber.

Die klinische Gelenkuntersuchung stellt eine der wichtigsten Erhebungen in der rheumatologischen Diagnostik dar. Bei jeder Diagnosestellung und Abschätzung der Krankheitsaktivität wird mit Hilfe der klinischen Gelenkuntersuchung der Gelenkstatus evaluiert (vgl. u.a. Aletaha et al. 2010; Aletaha & Smolen 2009; Smolen et al. 2003; Arnett et al. 1988). Aufgrund des enormen Einflusses auf das daraus resultierende Handeln des Arztes, wie beispielsweise einer Anpassung der Therapie, ist ein gutes und zuverlässiges Testinstrument mit einer möglichst hohen Sensitivität und Spezifität zur Erhebung des Gelenkstatus nötig. Die klinische Tastuntersuchung der Gelenke erwies sich jedoch in dieser wissenschaftlichen Arbeit mit der Referenzmethode Ultraschall als wenig sensitiv in der Detektion von Schwellungen. Sowohl in der Auswertung des gesamten Patientenkollektivs als auch unter Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren wie Gelenkregion (1a), Erkrankungsdauer (1b) und Krankheitsaktivität (1c) war die Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung sehr gering und erreichte nur selten das 50 Prozent-Niveau. Dahingegen erreichte die klinische Gelenkuntersuchung in allen Auswertungen eine hohe Spezifität.

Unter dem Einflussfaktor Gelenkregion (1a) sank die Sensitivität der Untersuchung der MTP-Gelenke auf den statistisch signifikant geringsten Wert (22 %). Im Vergleich zur MCP- und MTP-Gelenkregion war die Sensitivität der Tastuntersuchung der Handgelenke statistisch signifikant am größten. Eine mögliche Erklärung könnten die unterschiedlichen anatomischen Bedingungen an den MTP-Gelenken sein. Durch einen im Vergleich zu den Fingergelenken stärkeren Weichteilmantel und häufig ausgeprägter Deformationen, wie beispielsweise einer Hammerzehe oder einem Hallux valgus, kann die Tastuntersuchung an den MTP-Gelenken erschwert sein. Zudem gehören die MTP-Gelenke zu den Gelenken, die der Rheumatologe am seltensten untersucht (vgl. Grünke et al. 2012). Meist wird zur Schätzung der Krankheitsaktivität durch den DAS 28 die auf 28 Gelenke reduzierte Tastuntersuchung durchgeführt. Nur bei Anwendung des ausführlichen 66/68 Joint Count

sind die MTP-Gelenke mit eingeschlossen (vgl. van Riel et al. 2004). Somit könnten dem Rheumatologen auch die Übung und damit die Erfahrung in dieser Gelenkregion fehlen. Die schlechte Sensitivität an MCP-, PIP- und Handgelenken lässt sich dadurch jedoch nicht erklären. Einen möglichen Ansatz stellt die Tatsache dar, dass die Referenzmethode sehr sensitiv in der Entdeckung kleinster Kapseldistensionen ist und dadurch wesentlich mehr positive GS-Befunde aufweist, als dies bei der klinischen Gelenkuntersuchung der Fall ist. Im Bereich der MCP-, PIP- und Handgelenke wurden in der Referenzmethode am meisten Positivbefunde von Grad 1 verzeichnet (vgl. Tabelle 20). Besonders die erstgradigen GS-Befunde, die von vielen als subklinische Aktivität interpretiert und für die Progression struktureller Gelenkschäden unter Remission verantwortlich gemacht werden, könnten zu dieser schlechten Sensitivität der klinischen Tastuntersuchung geführt haben (vgl. u.a. Magni-Manzoni et al. 2009; Brown et al. 2008; 2006; Naredo et al. 2005; Wakefield et al. 2004). Auf der vorliegenden Arbeit aufbauend wurde mit einer longitudinalen Untersuchung begonnen, welche die Bedeutung der grenzwertigen Ultraschallbefunde evaluiert. Es soll erneut geprüft werden, ob die erstgradigen Ultraschallbefunde tatsächlich auch prognostische Relevanz besitzen (vgl. Witt et al. 2012). Würden die Grade 0 und 1 der GS-Einstellung als Negativbefund gewertet, würde sich die Sensitivität der klinischen Tastuntersuchung der Gelenke wesentlich verbessern. An den MCP-Gelenken würde die Sensitivität der klinischen Untersuchung von 35 % auf 54 % ansteigen. Bei den PIP-Gelenken von 41 % auf 63 %. Im Bereich der Handgelenke würde sich die Sensitivität von 46 % auf 67 % steigern. Lediglich an den MTP-Gelenken würde die Verbesserung weniger stark ausfallen, nämlich von 22 % auf 33 %. Sollte sich bestätigen, dass erstgradige Synovialitiden als subklinische Aktivität mit prognostischer Relevanz zu interpretieren sind, muss über den routinemäßigen Einsatz der Arthrosonographie in der Evaluation des Gelenkstatus in der Rheumatologie insbesondere in Regionen mit schlechter Sensitivität, wie beispielsweise den MTP-Gelenken, nachgedacht werden. Dass im Vergleich zu den restlichen Gelenkregionen die Tastuntersuchung der MTP-Gelenke statistisch signifikant am spezifischsten war, erscheint logisch, da bei einer geringen Empfindlichkeit des Tests (Sensitivität) die Richtig-Negativ-Rate (Spezifität) größer ist. Bei der Berechnung der OR als Zusammenhangsmaß konnte eine Tendenz abgelesen werden. Danach schien die Chance, eine Schwellung in der klinischen Untersuchung der Gelenkregion der PIP- und Handgelenke zu detektieren, größer zu sein als in der Gelenkregion der MCP- und MTP-Gelenke.

Des Weiteren wurde der Einfluss der Erkrankungsdauer (1b) auf die Testgüte der kli-

nischen Gelenkuntersuchung beleuchtet. Zwischen den beiden Subgruppen Früharthritiden und etablierte Erkrankung gab es jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede, was einen Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Testgütekriterien der klinischen Gelenkuntersuchung unwahrscheinlich macht. Die Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung in der Gruppe der Patienten mit etablierter RA schien tendenziell geringer zu sein, als die Sensitivität in der Gruppe der Patienten mit einer Früharthritiden. Die klinische Gelenkuntersuchung wies in beiden Untergruppen eine vergleichbar schlechte Sensitivität auf. Die im Vergleich zu den anderen Gelenkregionen geringere Sensitivität der MTP-Region konnte auch in beiden Untergruppen gezeigt werden. Diese Differenz war jeweils statistisch signifikant. Die Spezifität blieb ebenfalls unbeeinflusst von der Erkrankungsdauer. Eine mögliche Erklärung ist die verbesserte Therapie der letzten Jahre, wodurch extreme Gelenkdeformationen immer seltener werden. Darüber hinaus kann die Methodik der Auswertung einen Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben. Denn es wurden nur Daten in die Auswertung eingeschlossen, die ein vollständiges Paar aus klinischer Gelenkuntersuchung und Arthrosonographie darstellten. Somit waren Gelenke, die aufgrund sehr starker Deformation von einer der beiden Untersuchungsmethoden nicht untersucht werden konnten, auch nicht in die Auswertung eingeflossen.

In einem nächsten Auswertungsschritt wurde die Krankheitsaktivität (1c) als Einflussfaktor auf die klinische Gelenkuntersuchung überprüft. Dies machte die Bildung von zwei Extremen notwendig: einer Patientengruppe mit niedriger Krankheitsaktivität ($\text{DAS } 28 < 3,2$) und einer Patientengruppe mit hoher Krankheitsaktivität ($\text{DAS } 28 > 5,1$). Die Untergruppe mit hoher Krankheitsaktivität präsentierte sich in der Ultraschalluntersuchung naturgemäß mit mehr geschwollenen Gelenken als die Gruppe mit niedriger Krankheitsaktivität, was jedoch keinen Einfluss auf die Auswertung nahm, da für jedes einzelne Gelenk ein Untersuchungspaar beurteilt wurde. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Schätzung der Krankheitsaktivität mit Hilfe der Krankheitsaktivitätsindices ihrerseits sehr stark von der klinischen Gelenkuntersuchung mit ihren Joint Counts, welche Bestandteil der Formeln zur Berechnung dieser Indices sind, beeinflusst wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass die Sensitivität der klinischen Tastuntersuchung der MCP- und PIP-Gelenke in der Gruppe mit niedriger Krankheitsaktivität deutlich geringer war, als die Sensitivität der klinischen Tastuntersuchung derselben Gelenkregionen bei hoher Krankheitsaktivität. In der Zusammenschau von Sensitivität und Spezifität war die klinische Tastuntersuchung der PIP-Gelenke bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität sowohl statistisch signifikant sensitiver als auch spezifischer im Vergleich zur Untersuchung der MCP-Gelenke inner-

halb der Gruppe mit hoher Krankheitsaktivität. Unterstrichen wurde dies von der OR in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität. Demnach war die Chance bei einem Patienten mit hoher Krankheitsaktivität ein geschwollenes PIP-Gelenk zu ertasten statistisch signifikant größer, als ein geschwollenes MCP-Gelenk zu tasten. Aufgrund der geringen Fallzahlen der Gruppe mit niedriger Krankheitsaktivität waren deren 95%-Konfidenzintervalle bei der OR sehr groß und es konnte kein Unterschied zwischen der OR der Kleingelenkregionen der Patienten mit geringer Krankheitsaktivität zur OR der Kleingelenkregionen der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität dargestellt werden. Bei den MTP-Gelenken war die Sensitivität jedoch in beiden Gruppen unverändert schlecht. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche Sensitivität wäre, dass bei Patienten mit einer hochaktiven RA die Gelenkschwellung durchschnittlich stärker ausgeprägt ist und damit im Ultraschall auch die Tendenz zu höhergradigem Befund zeigt, als bei Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität oder Remission und somit leichter zu ertasten wäre. Bei genauerer Betrachtung der prozentualen Anteile der Grade 1-3 der Referenzmethode konnte eine solche Tendenz erkannt werden, jedoch nur für die PIP- und MTP-Gelenkregion. Bei den MCP-Gelenken war die Verteilung der Grade 1-3 in der Arthrosonographie annähernd gleich, lediglich der Anteil drittgradiger Kapseldistensionen war geringfügig größer (vgl. Abbildungen 24-25). Warum die klinische Untersuchung in der Region der PIP-Gelenke am besten abschnitt und bei ebenso tendenziell stärker geschwollenen MTP-Gelenken die schlechteste Sensitivität aufwies, bleibt offen.

Die Gruppe mit niedriger Krankheitsaktivität hatte sowohl bei MCP- als auch bei PIP-Gelenken anteilmäßig mehr Synovialitiden vom Grad 1. Dies könnte die These stützen, dass die minimale Kapseldistension, welche in der Arthrosonographie mit Grad 1 bedacht wird, für den Tastuntersucher nicht oder nur sehr schwer zu ertasten ist (vgl. u.a. Magni-Manzoni et al. 2009; Brown et al. 2008; 2006; Naredo et al. 2005; Wakefield et al. 2004). Dies könnte die große Differenz der Inzidenz der Gelenkschwellung an den MCP-Gelenken der Fingerstrahlen IV beider Seiten zwischen beiden Untersuchungsverfahren erklären. Hier ist besonders auffällig, dass in der klinischen Gelenkuntersuchung bis zu viermal weniger Gelenkschwellungen getastet wurden (vgl. Abbildungen 11-14). Bei genauer Analyse der Positivbefunde (Grad 1-3) des gesamten Patientenkollektivs in der Arthrosonographie wird deutlich, dass an den MCP-Gelenken der Fingerstrahlen IV mit 38 % mindestens zehn Prozent mehr Grad 1 Ultraschallbefunde erhoben wurden, als an anderen MCP-Gelenken. Ähnliches zeigen auch die Ergebnisse der Kniegelenkuntersuchung. Hier erbrachte die klinische Gelenkuntersuchung nur neun geschwollene Kniegelenke von 53

Kniegelenken mit einer Kapseldistension im Ultraschall. 37 (70 %) dieser 53 Kapseldistensionen waren erstgradig. Obwohl hier die Fallzahlen etwas zu gering sind, um sie stark zu belasten, lässt sich die Tendenz bestätigen, dass sich durch die klinische Gelenkuntersuchung geringfügig geschwollene Gelenke nur sehr schwer erfassen lassen (vgl. u.a. Magni-Manzoni et al. 2009; Brown et al. 2008; 2006; Naredo et al. 2005; Wakefield et al. 2004). Sollte sich dies in weiteren Studien mit größerer Fallzahl bestätigen, würde das bedeuten, dass die klinische Gelenkuntersuchung insbesondere bei Patienten mit geringer Krankheitsaktivität eine noch geringere Sensitivität in der Detektion einer Gelenkschwellung besitzt und durch eine arthrosonographische Untersuchung ergänzt werden sollte.

Während der Zusammenhang zwischen GS-Untersuchung und klinischer Untersuchung bezüglich der Detektion von Gelenkschwellung auf der Hand liegt, ist ein Bildmorphologisches Korrelat zur Druckschmerzhaftigkeit eines Gelenks bisher nicht bekannt. Da die PD-Untersuchung aber wahrscheinlich eine wichtige Aussage zur entzündlichen Aktivität eines Gelenks geben kann (vgl. u.a. Scirè et al. 2009; Brown et al. 2008), ist ein Zusammenhang zwischen dieser und der klinischen Druckschmerzhaftigkeit durchaus denkbar. In der Literatur finden sich noch nicht viele Daten, die den Zusammenhang dieser Untersuchungsqualitäten untersuchen. In der Arbeit von Magni-Manzoni et al. (2009) zeigte sich eine geringe Korrelation zwischen der klinischen Untersuchungsqualität Druckschmerzhaftigkeit und der Ultraschallqualität Power Doppler. In der vorliegenden Arbeit konnte ein solcher Zusammenhang gefunden werden. Die OR aller kleinen Gelenkregionen nahm Werte größer eins an und die 95%-Konfidenzintervalle schlossen die eins nicht mit ein, was einen zufälligen Zusammenhang unwahrscheinlich macht. An PIP- und Handgelenken war diese positive Assoziation im Vergleich zu den MTP-Gelenken statistisch signifikant größer und tendenziell größer im Vergleich zur MCP-Gelenkregion. Von allen Kleingelenkregionen (MCP, PIP, HG und MTP) war diese positive Assoziation an den MTP-Gelenken am geringsten, obwohl oder gerade weil die MTP-Gelenke in der klinischen Untersuchung am häufigsten als druckschmerzhaft angegeben wurden. Die Übereinstimmung beider Untersuchungsverfahren war gering. In allen kleinen Gelenkregionen nahm der McNemar-Test Werte größer 3,84 an.

Obwohl davon ausgegangen werden darf, dass die Arthrosonographie wesentlich sensitiver ist als die klinische Gelenkuntersuchung (vgl. u.a. Scire et al. 2009; Szkudlarek et al. 2006; Naredo et al. 2005; Kane et al. 2003; Backhaus et al. 1999), hat sie auch entscheidende Limitationen. Um den wahren Ist-Zustand in einem Gelenk zu bestimmen, wurden bislang vor allem die feingewebliche Probe der Synovia sowie die MRT validiert (vgl. u.a. Strunk

et al. 2010; Ostendorf et al. 2001; Østergaard et al. 1998). Da dies bei 100 Patienten weder praktikabel noch, die Biopsie betreffend, ethisch vertretbar ist, wurde in dieser wissenschaftlichen Arbeit auf die Arthrosonographie als sensitive und nicht-invasive Methode als Referenz zurückgegriffen. Die größte Schwäche der Arthrosonographie ist ihre Untersucherabhängigkeit. In dieser Studie werden somit zwei untersucherabhängige diagnostische Testinstrumente miteinander verglichen. Durch Berücksichtigung wichtiger Formalitäten wie der Verblindung der Untersucher zueinander, der Testung der Interobserver- sowie Intraobserver-Reliabilität der Ultraschalluntersuchung, der größtmöglichen Standardisierung durch die immer gleichen Abläufe der Untersuchung und dem Einsatz weniger erfahrener Untersucher (vgl. D'Agostino et al. 2004) wurde die Untersucherabhängigkeit weitestmöglich minimiert.

6. Zusammenfassung

Die RA ist eine chronisch entzündliche Gelenkerkrankung, die unbehandelt zu Funktionsdefiziten der betroffenen Gelenke, Invalidität und erhöhter Mortalität führt. Im Mittelpunkt stehen daher heute die frühzeitige Diagnose und die konsequente Therapie mit dem Ziel des Erreichens einer Remission der Erkrankung. Die Grundlage der Diagnose sowie der Beurteilung der Krankheitsaktivität ist neben anamnestischen Informationen und laborchemischen Parametern in erster Linie der klinische Befund. Durch eine standardisierte klinische Gelenkuntersuchung werden die Gelenke dabei auf das Vorhandensein von Gelenkschwellung und Druckschmerzhaftigkeit evaluiert. Aufgrund der potenziellen diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen ist die Kenntnis der Stärken und Limitationen des Diagnoseinstruments der klinischen Gelenkuntersuchung besonders wichtig. Ziel dieser Arbeit ist es, die Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung mit Hilfe der Referenzmethode Ultraschall zu untersuchen und den Einfluss der Faktoren Gelenkregion, Erkrankungsdauer und Krankheitsaktivität auf diese Testgütekriterien zu prüfen. Ebenso gibt sie Aufschluss darüber, ob zwischen der zweiten klinischen Untersuchungsqualität, der Druckschmerzhaftigkeit und dem PD-Untersuchungsmodus des Ultraschalls ein Zusammenhang besteht.

Um diese Fragen zu beantworten, wurden die Gelenke von insgesamt 100 Patienten mit gesicherter Diagnose einer RA klinisch und sonographisch standardisiert und unabhängig untersucht. Die klinische Gelenkuntersuchung erfolgte nach dem EULAR-Standard des 66/68 Joint Count. Die arthrosonographische Untersuchung beinhaltete die Verfahren Grayscale

und Power Doppler mit einer semiquantitativen Klassifizierung der Befunde gemäß allgemein gültigen Kriterien. Die Untersuchung schloss die Kleingelenkregionen MCP-, PIP-, MTP- und Handgelenke sowie die großen Gelenkregionen Ellbogen-, Schulter-, Hüft-, Knie- und obere Sprunggelenke mit ein. Zusätzlich wurde die Krankheitsaktivität mittels DAS 28, SDAI und CDAI ermittelt sowie VAS und der HAQ-DI erhoben.

Im Vergleich mit der Referenzmethode Ultraschall erwies sich die klinische Tastuntersuchung der Gelenke in allen Gelenkregionen als wenig sensitiv aber hoch spezifisch. Am schlechtesten war die Sensitivität der klinischen Gelenkuntersuchung an den MTP-Gelenken, am besten an den PIP- und Handgelenken. Die Erkrankungsdauer zeigte dabei keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung. Die klinische Gelenkuntersuchung der MCP- und vor allem der PIP-Gelenke wurde jedoch statistisch signifikant sensitiver bei der Untersuchung von Patienten mit hoher Krankheitsaktivität ($\text{DAS } 28 > 5,1$). Es bestand ebenfalls eine positive Assoziation zwischen der Druckschmerzhaftigkeit eines Gelenks in der klinischen Gelenkuntersuchung und einem positiven PD-Befund in der Arthrosonographie. Diese Assoziation variierte in Abhängigkeit von der untersuchten Gelenkregion. Sie war signifikant größer im Bereich der PIP- und Handgelenke im Vergleich zu den MTP-Gelenken.

Zusammenfassend zeigt diese Untersuchung Stärken und Schwächen der klinischen Gelenkuntersuchung in Abhängigkeit von der untersuchten Gelenkregion und der Krankheitsaktivität. Durch die Kenntnis der Stärken, aber auch der Limitationen der klinischen Gelenkuntersuchung ist ein fokussierter Einsatz der klinischen Gelenkuntersuchung möglich. Diese stellt noch immer das wichtigste Instrument zur Diagnose und Aktivitätsbeurteilung der RA dar. In den Regionen mit nachweislich schlechter Sensitivität sollte die klinische Untersuchung aber durch eine gezielte Ultraschalluntersuchung ergänzt werden, so dass durch den kombinierten Einsatz beider Verfahren eine bestmögliche, effiziente und letztlich auch schnelle Gelenkdiagnostik realisierbar ist. Mittelfristig könnten beide Verfahren in einem zusammengesetzten Aktivitätsscore erfasst werden. Weitere Studien mit größerer Fallzahl werden hierfür notwendig sein.

Literaturverzeichnis

- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Hobbs K, Huizinga TWJ, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G (2010): 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 62 (9): 2569-2581.
- Aletaha D, Smolen JS (2009): The Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index to monitor patients in standard clinical care. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 35 (4): 759-772.
- Al-Ghamdi A, Attar SM (2009): Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Annals of Saudi Medicine*, 29 (3): 189-193.
- Anderson JJ, Chernoff MC (1993): Sensitivity to change of rheumatoid arthritis clinical trial outcome measures. *The Journal of Rheumatology*, 20 (3): 535-537.
- Armitage P, Berry G, Matthews JNS (2002): *Statistical Methods in Medical Research*. 4. Auflage. Berlin: Blackwell Wissenschafts Verlag.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA Jr., Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG (1988): The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 31 (3): 315-324.
- Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, Wakefield RJ, Manger B (2001): Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60 (7): 641-649.
- Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D, Loreck D, Hess D, Scholz A, Blind S, Hamm B, Bollow M (2002): Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61 (10): 895-904.
- Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, Raber H, Hamm B, Burmester GR, Bollow M (1999): Arthritis of the finger joints. A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatism*, 42 (6): 1232-1245.
- Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, Sattler H, Albrecht K, Kaufmann J, Becker K, Sörensen H, Meier L, Burmester GR, Schmidt WA (2009): Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis & Rheumatism*, 61 (9): 1194-1201.

- Backhaus M, Scheel AK, Burmester GR (2006): Neue Entwicklungen in der Gelenksonographie. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 65 (8): 700-708.
- Barton A, Worthington J (2009): Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis & Rheumatism*, 61 (10): 1441-1446.
- Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G (2011): Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70 (7): 1292-1295.
- Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl L, van Schaardenburg D (2011): Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70 (8): 1468-1470.
- Brockhaus Enzyklopädie in vierundzwanzig Bänden (1988): Band 5 COT-DR. (S. 619). 19., völlig neu bearbeitete Auflage, Mannheim: Brockhaus Verlag.
- Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, Hensor E, Wakefield RJ, O'Connor PJ, Emery P (2008): An Explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 58 (10): 2958-2967.
- Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, Wakefield RJ, O'Connor PJ, Emery P (2006): Presence of Significant Synovitis in Rheumatoid Arthritis Patients With Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Induced Clinical Remission. Evidence From an Imaging Study May Explain Structural Progression. *Arthritis & Rheumatism*, 54 (12): 3761-3773.
- Bruce B, Fries JF (2005): The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clinical and Experimental Rheumatology*, 23 (39): 14-18.
- Bruce B, Fries JF (2003): The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *The Journal of Rheumatology*, 30 (1): 167-178.
- Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P (1995): Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? Clinical and quality-of-life measures' responsiveness to treatment in a randomized controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 38 (11): 1568-1580.
- Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E, Jeka S, Krueger K, Szechinski J, Alten R (2008): Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 371 (9608): 205-214.

- Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, de Pablo P, Buckley CD, Raza K (2011): Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70 (6): 949–955.
- Cheung PP, Dougados M, Gossec L (2010): Reliability of Ultrasonography to Detect Synovitis in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review of 35 Studies (1,415 Patients). *Arthritis Care & Research*, 62 (3): 323-334.
- Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R (2010): Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Buchar)*, 5 (4): 286-91.
- Cooles FAH, Isaacs JD (2011): Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 23 (3): 233-240.
- D'Agostino MA, Maillefert JF, Said-Nahal R, Breban M, Ravaud P, Dougados M (2004): Detection of small joint synovitis by ultrasonography: the learning curve of rheumatologists. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63 (10): 1284-1287.
- Delle SA, Riente L, Bombardieri S (2008): Limits and perspectives of ultrasound in the diagnosis and management of rheumatic diseases. *Modern Rheumatology*, 18 (2): 125-131.
- Drossaers-Bakker KW, De Buck M, Van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW (1999): Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis. The effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis & Rheumatism*, 42 (9): 1854-1860.
- Fries JF, Spitz P, Kraines G, Holman HR (1980): Measurement Of Patient Outcome In Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 23 (2): 137-145.
- Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C (1998): The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology*, 27(Supplement 1): S18-S24
- Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, Scholte-Voshaar M, van Riel P, Gossec L (2010): Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69 (6): 1004-1009.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Roday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendael JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA (2005): Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 52 (11): 3381-3390.

- Grassi W (2003): Clinical evaluation versus ultrasonography : who is the winner ? *Journal of Rheumatology*, 30 (5): 908-909.
- Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Ferraccioli G (2012): Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Epub Jul 13
- Grünke M, Antoni CE, Kavanaugh A, Hildebrand V, Dechant C, Schett G, Manger B, Ronneberger M (2010): Standardization of joint examination technique leads to a significant decrease in variability among different examiners. *The Journal of Rheumatology*, 37 (4): 860-864.
- Grünke M, Witt MN, Ronneberger M, Schnez A, Laubender RP, Engelbrecht M, Kavanaugh A, Schulze-Koops H (2012): Use of the 28-Joint Count Yields Significantly Higher Concordance Between Different Examiners Than the 66/68-Joint Count. *The Journal of Rheumatology*, 39 (7): 1334-1340.
- Hameed B, Pilcher J, Heron C, Kiely PDW (2008): The relation between composite ultrasound measures and the DAS28 score, its components and acute phase markers in adult RA. *Rheumatology (Oxford)*, 47 (4): 476-480.
- Harland U, Sattler H (1998): *Ultraschallfibel. Orthopädie. Traumatologie. Rheumatologie*. (S. 2-3) 2. Auflage. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
- Hasson D, Arnetz BB (2005): Validation and Findings Comparing VAS vs. Likert Scales for Psychosocial Measurements. *International Electronic Journal of Health Education*, 8: 178-192.
- Hetland ML, Østergaard M, Ejbjerg B, Jacobsen S, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Hansen I, Andersen LS, Tarp U, Svendsen A, Pedersen JK, Skjødt H, Ellingsen T, Lindegaard H, Pødenphant J, Hørslev-Petersen K; CIMESTRA study group (2012): Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71 (6): 851-856.
- Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E (2003): Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *The Journal of Immunology*, 171 (2): 538-541.
- Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, Schreuder GM, Wener M, Breedveld FC, Ahmad N, Lum RF, de Vries RR, Gregersen PK, Toes RE, Criswell LA (2005): Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis & Rheumatism*, 52 (11): 3433-3438.

- Kane D, Balint PV, Sturrock RD (2003): Ultrasonography Is Superior to Clinical Examination in the Detection and Localization of Knee Joint Effusion in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 30 (5): 966-971.
- Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, Bolten W, Braun J, Burkhardt H, Burmester G, Gaubitz M, Gause A, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Kuipers J, Krause A, Lorenz HM, Manger B, Nüßlein H, Pott HG, Rubbert-Roth A, Schneider M, Specker C, Schulze-Koops H, Tony HP, Wassenberg S, Müller-Ladner U (2012): S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiesalgorithmus. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 71 (7): 592-603.
- Lard LR, Visser H, Speyer I, van der Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM (2001): Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *The American Journal of Medicine*, 111 (6): 446-451.
- Laurell L, Court-Payen M, Nielsen S, Zak M, Boesen M, Fasth A (2012): Comparison of ultrasonography with Doppler and MRI for assessment of disease activity in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 10 (1): 23.
- Leipe J, Skapenko A, Schulze-Koops H (2009): Th17-Zellen – eine neue proinflammatorische T-Zell-Population und ihre Bedeutung für rheumatologische Autoimmunerkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 68 (5): 405-408.
- Lineker S, Bradley E, Charles C, Hart L, Streiner D (1999): Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 26 (5): 1052-1057.
- MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ (2000): Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism*, 43 (1): 30-37.
- Machold KP, Stamm TA, Nell VP, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, Uffmann M, Smolen JS (2007): Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)*, 46 (2): 342-349.
- Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, Klersy C, Visconti C, Lanni S, Muratore V, Sciré CA, Rossi S, Montecucco C (2009): Comparison of Clinical Versus Ultrasound Determined Synovitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 61 (11): 1497-1504.
- Malysheva O, Pierer M, Wagner U, Baerwald CGO (2010): Stress und Rheuma. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 69 (6): 539-543.
- Meenagh G, Filippucci E, Kane D, Taggart A, Grassi W (2007): Ultrasonography in rheumatology: developing its potential in clinical practice and research. *Rheumatology (Oxford)*, 46 (1): 3-5.

- Meschede D (2010): *Gerthsen Physik. Deformierbare Körper, Schwingungen und Wellen.* (S. 139-209) 24. Auflage. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
- Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y (2010): High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Archives of Cardiovascular Disease*, 103 (4): 253-261.
- Michels H, Häfner R, Köhler L, Zeidler H, Herzer P, Burmester GR, Genth E, Gromnica-Ihle E, Specker C, Schneider M, Vaith P, Peter HH, Gross WL, Manger B, Keitel W, Weseloh G, Swoboda B, Raspe HH, Häntzschel H, Ringe JD, Dreher R (2008): Diagnostische Kriterien. *Qualitätssicherung in der Rheumatologie*, (1): 57-172.
- Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A (2005): Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64 (3): 375-381.
- Naredo E, Möller I, Moragues C, de Agustin JJ, Scheel AK, Grassi W, de Miguel E, Backhaus M, Balint P, Bruyn GAW, D'Agostino MA, Filippucci E, Iagnocco A, Kane D, Koski JM, Mayordomo L, Schmidt WA, Swen WAA, Szkudlarek M, Terslev L, Torp-Pedersen S, Uson J, Wakefield RJ, Werner C, EULAR Working Group for Musculoskeletal Ultrasound (2006): Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a „Teach the Teachers“ rheumatologist course. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65 (1): 14-19.
- Ostendorf B, Peters R, Dann P, Becker A, Scherer A, Wedekind F, Friemann J, Schulitz KP, Mödder U, Schneider M (2001): Magnetic resonance imaging and miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints: sensitive detection of morphologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 44 (11): 2492-2502.
- Østergaard M, Stoltenberg M, Lovgreen-Nielsen P, Volck B, Sonne-Holm S, Lorenzen I (1998): Quantification of synovitis by MRI: correlation between dynamic and static gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and microscopic and macroscopic signs of synovial inflammation. *Magnetic Resonance Imaging*, 16 (7): 743-754.
- Østergaard M, Szkudlarek M (2005): Ultrasonography: A Valid Method for Assessing Rheumatoid Arthritis? *Arthritis & Rheumatism*, 52 (3): 681-686.
- Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM (1995): Modified Disease Activity Scores That Include Twenty-Eight-Joint Counts. Development and Validation in a Prospective Longitudinal Study of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 38 (1): 44-48.
- Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B (1983): The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17 (1): 45-56.
- Pschyrembel W (2011): *Klinisches Wörterbuch*. 262. Auflage. Berlin: de Gruyter.

- Quinn MA, Emery P (2003): Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: Possibility of altering the disease process with early intervention. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 21 (Supplement 31): S154-S157.
- Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF (1992): The health assessment questionnaire 1992: status and review. *Arthritis Care and Research*, 5 (3): 119-129.
- Rau R, Genth E (2008): Wirksamkeitskriterien der Therapie bei rheumatischen Erkrankungen. *Qualitätssicherung in der Rheumatologie*, (1): 173-190.
- Rees JD, Pilcher J, Heron C, Kiely PDW (2007): A comparison of clinical vs ultrasound determined synovitis in rheumatoid arthritis utilizing gray-scale, power Doppler and the intravenous micobubble contrast agent 'Sono-Vue'. *Rheumatology (Oxford)*, 46 (3): 454-459.
- Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (2008): *Basislehrbuch Innere Medizin*. (S. 1077-1086). 4. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Scheel AK, Hermann KGA, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, Bollow M, Hamm B, Müller GA, Burmester GR, Backhaus M (2006): Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65 (5): 595-600.
- Scheel AK, Hermann KGA, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, Brunner E, Müller GA, Burmester GR, Backhaus M (2005a): A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 52 (3): 733-743.
- Scheel AK, Schmidt WA, Hermann KGA, Bruyn GA, D'Agostino MA, Grassi W, Iagnocco A, Koski JM, Machold KP, Naredo E, Sattler H, Swen N, Szkudlarek M, Wakefield RJ, Ziswiler HR, Pasewaldt D, Werner C, Backhaus M (2005b): Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "Train the trainers" course. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64 (7): 1043-1049.
- Schmidt HM, Lanz U (2003): *Chirurgische Anatomie der Hand*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jäniche H, Kunz R, Krüger K, Mau W, Specker C, Zellner M (2011): *Interdisziplinäre Leitlinie. Management der frühen rheumatoiden Arthritis*. 3. Auflage. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
- Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R (2009): Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)*, 48 (9): 1092-1097.

- Scott DL, Coulton BL, Popert AJ (1986): Long term progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 45 (5): 373-378.
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ (2010): Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 376 (9746): 1094-1108.
- Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE, Schulze-Koops H (2005): The role of the T cell in autoimmune inflammation. *Arthritis Research & Therapy*, 7 (Supplement 2): S4-S14.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D, for the T2T Expert Committee (2010a): Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69 (4): 631-637.
- Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL, Tugwell P (2003): A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*, 42 (2): 244-257.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld C, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JWW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D (2010b): EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69 (6): 964-975.
- Strunk J, Backhaus M, Schmidt W, Kellner H (2010): Farbdopplersonographie bei der Untersuchung peripherer Gelenke und Sehnen. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 69 (2): 164-170.
- Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomson HS, Østergaard M (2003): Interobserver Agreement in Ultrasonography of the Finger and Toe Joints in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 48 (4): 955-962.
- Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Østergaard M (2001): Power Doppler Ultrasonography for Assessment of Synovitis in the Metacarpophalangeal Joints of Patients With Rheumatoid Arthritis. A Comparison With Dynamic Magnetic Resonance Imaging. *Arthritis & Rheumatism*, 44 (9): 2018-2023.
- Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, Thomsen HS, Østergaard M (2006): Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Research & Therapy*, 8 (2):R52.

- Tamborrini G, Backhaus M, Schmidt W, Ziswiler HR (2010): Ultraschall und Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 69 (10): 889-901.
- Tiplady B, Jackson SHD, Maskrey VM, Swift CG (1998): Validity and sensitivity of visual analogue scales in young and older healthy subjects. *Age and Ageing*, 27: 63-66.
- van der Linden MP, le Cessie S, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH (2010): Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 62 (12): 3537-3546.
- van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes REM, Huizinga TWJ, Thomson W, Worthington J, van der Helm-van Mil AHM, de Vries RRP (2009): Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 60 (4): 916-923.
- van Riel PLCM (1992): Provisional guidelines for measuring disease activity in RA clinical trials. *British Journal of Rheumatology*, 31 (12): 793-794.
- van Riel PLCM, Fransen J, Scott DL (2004): *EULAR Handbok of clinical assessments in rheumatoid arthritis*. 3. Auflage. Alphen Aan Den Rijn, The Netherlands: Van Zuiden Communications.
- Vlad V, Berghea F, Libianu S, Balanescu A, Bojinca V, Constantinescu C, Abobului M, Predeteanu, Ionescu R (2011): Ultrasound in rheumatoid arthritis – volar versus dorsal synovitis evaluation and scoring. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 12 (6): 124.
- Wagner U (2011): Genetik der rheumatoiden Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 70 (3): 186-188.
- Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D’Agostino MA, Naredo Sanchez E, Iagnocco A, Schmidt WA, Bruyn G, Kane D, O’Connor PJ, Manger B, Joshua F, Koski J, Grassi W, Lassere MND, Swen N, Kainberger F, Klauser A, Østergaard M, Brown AK, Machold KP, Conaghan PG (2005): Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *The Journal of Rheumatology*, 32 (12): 2485-2487.
- Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, Proudman S, Emery P (2004): Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63 (4): 382-385.
- Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F (2001): Correlation of Power Doppler Sonography With Vascularity of the Synovial Tissue of the Knee Joint in Patients With Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 44 (2): 331-338.

- Weiß C (2010): *Basiswissen medizinische Statistik*. 4. Auflage. Heidelberg: Springer.
- Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeneij LA, van Riel PL (2001): The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 44 (9): 2009-2017.
- Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, Ronday HK, Molenaar E, Groenendaal JH, Peeters AJ, Westedt ML, Collée G, de Sonnaville PB, Grillet BA, Huizinga TW, Allaart CF (2012): Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71 (9): 1472-1477.
- Witt M, Mueller F, Nigg A, Reindl C, Schulze-Koops H, Grünke M (2012): Assessing Subclinical Synovitis in Rheumatoid Arthritis: Arthrosonographic Findings in Patients with Good Response to Therapy. *Arthritis & Rheumatism*, 64 (10) (Supplement): S891.
- Zayat AS, Conaghan PG, Sharif M, Freeston JE, Wenham C, Hensor EMA, Emery P, Wakefield RJ (2011): Do non-steroidal anti-inflammatory drugs have a significant effect on detection and grading of ultrasound-detected synovitis in patients with rheumatoid arthritis? Results from a randomised study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70 (10): 1746-1751.
- Zink A, Minden K, List SM (2010): *Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Heft 49. Kapitel 2.6. Hrsg: Robert Koch-Institut, Berlin.

Anhang: Abbildungen und Tabellen

Abbildung A1: HAQ-Fragebogen, Seite 1/3

HAQ – Health Assessment Questionnaire					Rheumatoide Arthritis	
Name		Geb.-Datum	Datum	Seite 1/3		
Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die am besten Ihre Fähigkeiten während der letzten Woche beschreibt.						
		OHNE jede Schwierigkeit	Mit EINIGEN Schwierigkeiten	Mit GROSSEN Schwierigkeiten	Nicht dazu in der Lage	
>	1 Ankleiden und Körperpflege					
	Können Sie sich ankleiden, inkl. Binden von Schnürsenkeln und Schließen von Knöpfen?	0	1	2	3	
	Können Sie sich die Haare waschen?	0	1	2	3	
>	2 Aufstehen					
	Können Sie von einem Stuhl ohne Armlehnen aufstehen?	0	1	2	3	
	Können Sie sich ins Bett legen und wieder aufstehen?	0	1	2	3	
>	3 Essen und Trinken					
	Können Sie Fleisch schneiden?	0	1	2	3	
	Können Sie eine volle Tasse oder ein volles Glas zum Mund führen?	0	1	2	3	
	Können Sie eine neue Milchtüte öffnen?	0	1	2	3	
>	4 Gehen					
	Können Sie im Freien auf ebenem Gelände gehen?	0	1	2	3	
	Können Sie fünf Treppenstufen hinaufsteigen?	0	1	2	3	
Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise benutzen:						
<input type="checkbox"/>	Hilfsmittel zum Anziehen (Knopfhaken, Reißverschlusshilfe, verlängerter Schuhlöffel)	<input type="checkbox"/>	Gehwagen			
<input type="checkbox"/>	Spezialstuhl oder erhöhter Stuhl	<input type="checkbox"/>	Krücken			
<input type="checkbox"/>	besondere Hilfsmittel beim Essen und Trinken	<input type="checkbox"/>	Rollstuhl			
<input type="checkbox"/>	Stock	<input type="checkbox"/>	andere, bitte angeben:			
Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:						
<input type="checkbox"/>	Ankleiden und Körperpflege	<input type="checkbox"/>	Essen und Trinken			
<input type="checkbox"/>	Aufstehen	<input type="checkbox"/>	Gehen			
					Fortsetzung auf Seite 2	
© 2006 wiskom e.K., www.wiskom.eu, nach: Kuipers/Zeidler/Köhler: Medial Rheumatologie, ISBN 3-939581-00-3						

Abbildung A2: HAQ-Fragebogen, Seite 2/3

HAQ – Health Assessment Questionnaire

Rheumatoide Arthritis

Name

Geb.-Datum

Datum

Seite 2/3

Berechnung:

Übertrag Punkte Seite 1:

+

Höchster Wert Frage 5:

+

Höchster Wert Frage 6:

+

Höchster Wert Frage 7:

Summe Punkte Seite 2:

Fortsetzung auf Seite 3

© 2006 wiskom e.K., www.wiskom.eu, nach: Kuipers/Zeidler/Köhler: Medial Rheumatologie, ISBN 3-939581-00-3

Abbildung A3: HAQ-Fragebogen, Seite 3/3

HAQ – Health Assessment Questionnaire					Rheumatoide Arthritis																
	Name	Geb.-Datum	Datum	Seite 3/3																	
<div style="display: flex; align-items: center; margin-bottom: 10px;"> ➤ <div> 8 Andere Tätigkeiten </div> </div> <p>Können Sie Besorgungen machen und einkaufen?</p> <p>Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?</p> <p>Können Sie Hausarbeiten verrichten, z. B. Staubsaugen und Gartenarbeit?</p> <hr/> <p>Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise für diese Tätigkeit benutzen:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> erhöhter Toilettensitz <input type="checkbox"/> Badewannensitz <input type="checkbox"/> Geräte mit langen Stielen zum Erreichen von Gegenständen <input type="checkbox"/> andere, bitte angeben: </div> <div> <input type="checkbox"/> Geräte mit langen Stielen im Badezimmer <input type="checkbox"/> Schraubverschluss-Öffner für Gläser (die vorher schon geöffnet waren) <input type="checkbox"/> Badewannenstange bzw. -griff </div> </div> <hr/> <p>Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Hygiene <input type="checkbox"/> Erreichen von Gegenständen </div> <div> <input type="checkbox"/> Greifen <input type="checkbox"/> andere Tätigkeiten </div> </div>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%; text-align: center; font-size: 10px;">OHNE jede Schwie- rigkeit</th> <th style="width: 20%; text-align: center; font-size: 10px;">Mit EINIGEN Schwie- rigkeiten</th> <th style="width: 20%; text-align: center; font-size: 10px;">Mit GROSSEN Schwie- rigkeiten</th> <th style="width: 20%; text-align: center; font-size: 10px;">Nicht dazu in der Lage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> </tbody> </table>					OHNE jede Schwie- rigkeit	Mit EINIGEN Schwie- rigkeiten	Mit GROSSEN Schwie- rigkeiten	Nicht dazu in der Lage	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
OHNE jede Schwie- rigkeit	Mit EINIGEN Schwie- rigkeiten	Mit GROSSEN Schwie- rigkeiten	Nicht dazu in der Lage																		
0	1	2	3																		
0	1	2	3																		
0	1	2	3																		
					<p>Berechnung:</p> <p>Übertrag Punkte Seite 2: </p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Höchster Wert Frage 8: </p> <p style="text-align: center;">oder:</p> <p>Wert Frage 8, wenn Hilfsmittel oder Fremdhilfen angegeben wurden und »Höchster Wert« 0 oder 1 beträgt: 2</p> <hr/> <p>Summe Punkte Seite 3: ①</p>																
<div style="display: flex; align-items: center; margin-bottom: 10px;"> ✓ <div> Berechnung des HAQ: </div> </div> <p>HAQ = $\frac{\text{Summe Punkte (①)}}{8}$ = </p>																					
<div style="display: flex; align-items: center; margin-bottom: 10px;"> @ <div> Verweise: Interpretation und Auswertung: Meda! Rheumatologie, Seite 19 Online-Rechner: http://www.meda!-org.de (Deutsch) http://www.meda!reg.com/meda!meda!h37/dh37.21/dh37.21.08.php (Englisch) </div> </div>																					

© 2006 wiskom e.K., www.wiskom.eu, nach: Kuipers/Zeidler/Köhler: Meda! Rheumatologie, ISBN 3-939581-00-3

Abbildung A4: VAS-Skalen

Patientenfragebogen VAS	
Name:	Visitendatum:
1. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten	
<p>Wie aktiv war Ihre rheumatoide Arthritis in den letzten 7 Tagen?</p> <p>(Bitte kennzeichnen Sie die visuelle Analogskala entsprechend mit einem senkrechten Strich)</p>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"><div style="text-align: center;"> </div><div style="flex-grow: 1; border-bottom: 1px solid black;"></div><div style="text-align: center;"> </div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"><div style="text-align: center;">0</div><div style="text-align: center;">100</div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"><div style="text-align: center;">Nicht aktiv</div><div style="text-align: center;">Sehr aktiv</div></div>	
2. Beurteilung der Schmerzen durch den Patienten	
<p>Wie stark waren Ihre Schmerzen durch die rheumatoide Arthritis in den letzten 7 Tagen?</p> <p>(Bitte kennzeichnen Sie die visuelle Analogskala entsprechend mit einem senkrechten Strich)</p>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"><div style="text-align: center;"> </div><div style="flex-grow: 1; border-bottom: 1px solid black;"></div><div style="text-align: center;"> </div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"><div style="text-align: center;">0</div><div style="text-align: center;">100</div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"><div style="text-align: center;">Keine Schmerzen</div><div style="text-align: center;">Starke Schmerzen</div></div>	

Abbildung A5: Befundbogen der Ultraschalluntersuchung

Patientenetikett:			rechts										links															
Datum:			B-Bild				T	PD				T	B-Bild				T	PD				T						
Untersucher:							0/1					0-3					0/1					0-3						
volar	I. Strahl	MCP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
		IP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
	II. Strahl	MCP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
		PIP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
	III. Strahl	MCP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
		PIP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
	IV. Strahl	MCP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
		PIP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
	V. Strahl	MCP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
		PIP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
	dorsal	I. Strahl	MCP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3	
			IP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3	
II. Strahl		MCP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
		PIP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
III. Strahl		MCP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
		PIP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
IV. Strahl		MCP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
		PIP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
V. Strahl		MCP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
		PIP	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
Handgelenk		dorsal	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		
Strecksehnen		Tenosynovitis	0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3		0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3					
ECU	Tenosynovitis	0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3		0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3						
Ellbogen	humeroradial	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
	humeroulnar	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
	dorsal	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
Schulter	Bizepssehne	0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3		0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3						
	Bursitis	0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3		0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3						
	dorsal	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
	axillär	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
Hüfte	ventral	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
Kniegelenk	suprapatellar	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
Quadr.sehne	Tenosynovitis	0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3		0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3						
Patellasehne	Tenosynovitis	0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3		0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3						
	medial	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
	lateral	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
OSG	ventral längs	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
Peronæus-L.		0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3		0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3						
Tib.post.Loge		0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3		0(nein)	1 (ja)					0	1	2	3						
MTP I	dorsal	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
MTP II	dorsal	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
MTP III	dorsal	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
MTP IV	dorsal	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			
MTP V	dorsal	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3			

Score: Synovitis Grad 0-3

Grad 0 = normal

Grad 1 = mild

Grad 2 = mäßig

Grad 3 = schwer

PD-Score:

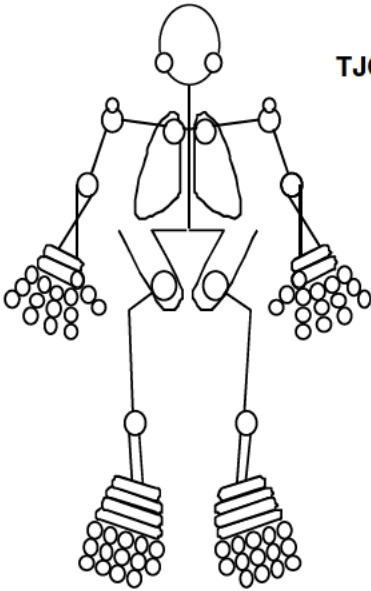
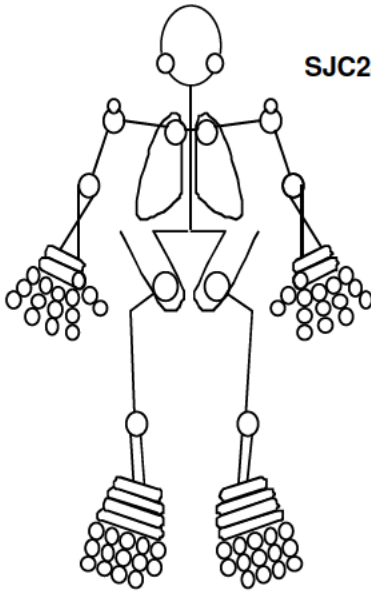
Grad 0 = kein erkennbares Dopplersignal

Grad 1 = einzelne Dopplersignale/ wenig Fluss

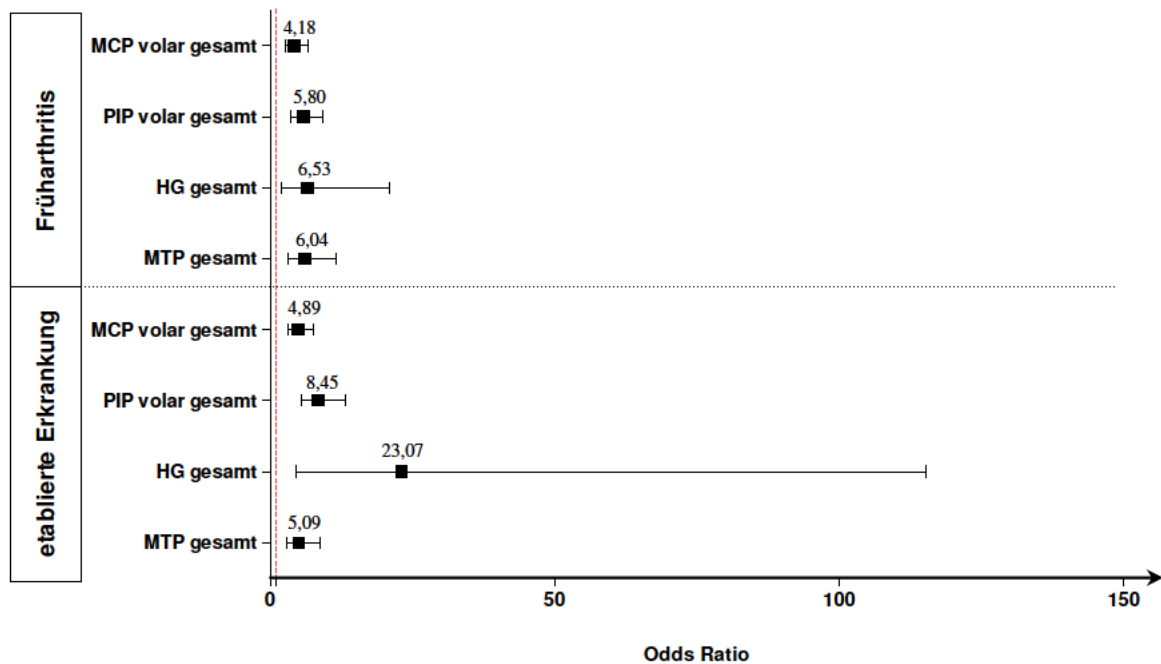
Grad 2 = mehrere konfluierende Dopplersignale/ deutlicher Fluss

Grad 3 = nahezu komplette Ausfüllung des Gelenkbereichs mit konfluierenden Dopplersignalen/ starker Fluss

Abbildung A6: Dokumentationsbogen der klinischen Gelenkuntersuchung

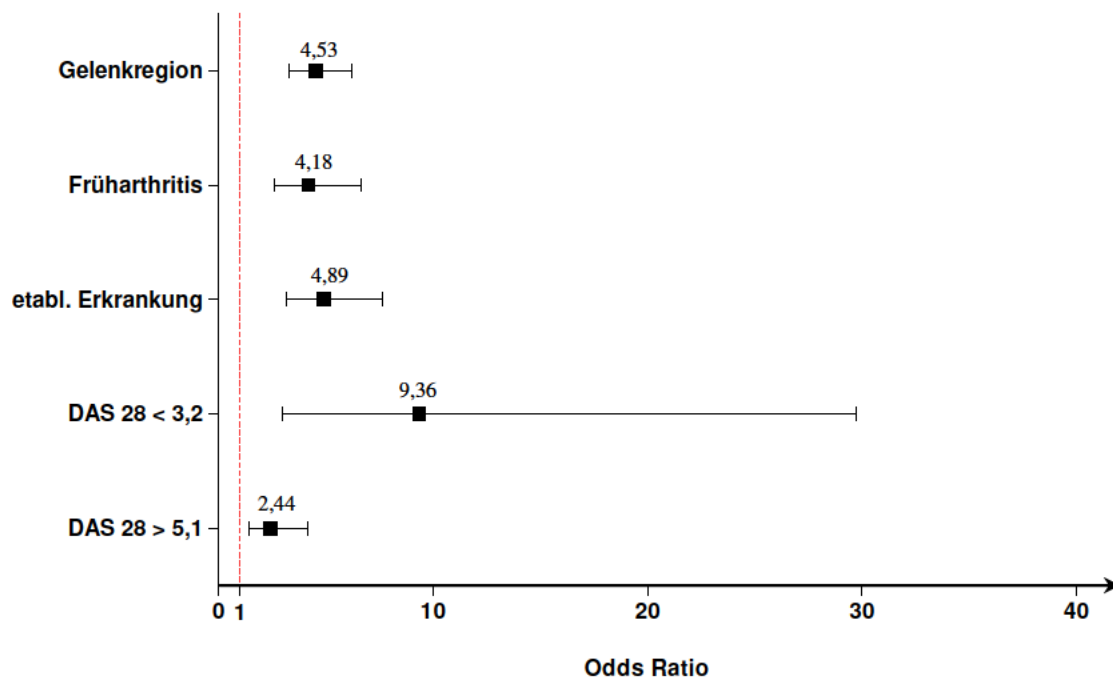
Dokumentationsbogen 66/68-Joint Count	
Name: _____	
Visitendatum: _____	
Druckschmerzhaft	Geschwollen
 TJC28: _____	 SJC28: _____
Morgensteifigkeit (Minuten): _____	
Arzturteil: <div style="display: flex; align-items: center;"><div style="flex: 1; border-bottom: 1px solid black; position: relative;"><div style="position: absolute; left: -20px; top: 50%; transform: translateY(-50%);">0</div><div style="position: absolute; right: -20px; top: 50%; transform: translateY(-50%);">100</div></div></div>	
Untersucher: _____	

**Abbildung A7: Odds Ratio in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer –
Kleingelenkregionen**

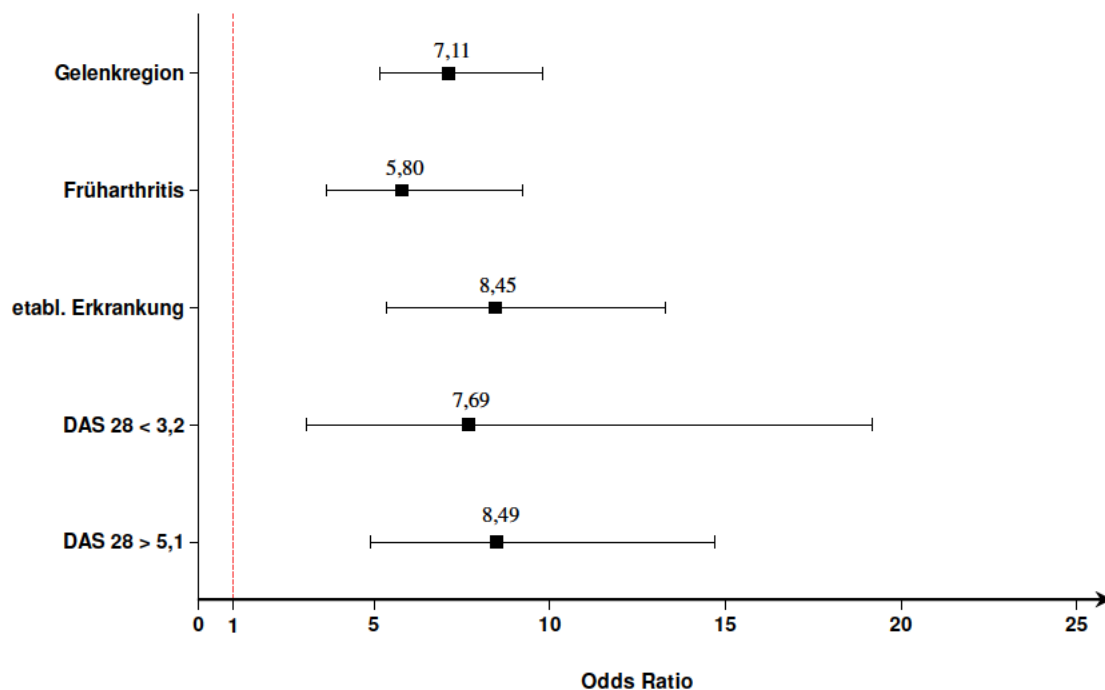


Anmerkungen: Zahlenwert = Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 449 MCP-, 450 PIP-, 90 Hand- und 445 MTP-Gelenke der 45 Früharthritis-Patienten; 549 MCP-, 549 PIP-, 107 Hand- und 531 MTP-Gelenke der 54 Patienten mit etablierter Erkrankung

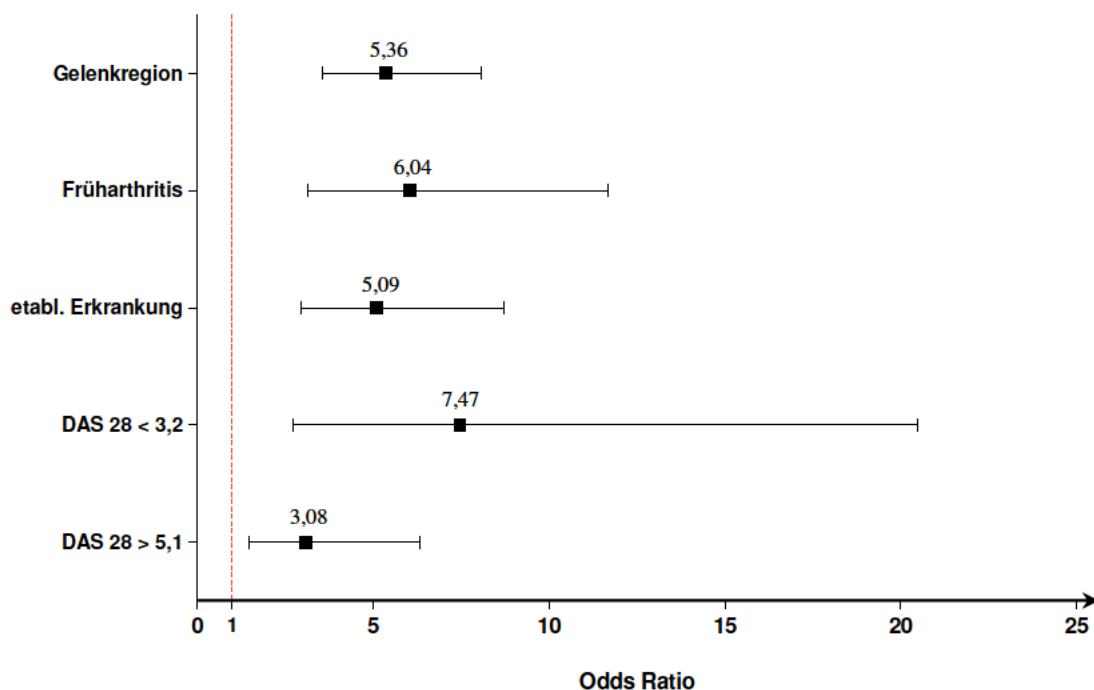
Abbildung A8: Odds Ratio in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – MCP-Gelenke



Anmerkungen: Zahlenwert = Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 998 MCP-Gelenke (Gelenkregion), 449 MCP-Gelenke (Früharthritis), 549 MCP-Gelenke (etablierte Erkrankung), 219 MCP-Gelenke (DAS 28 < 3,2), 300 MCP-Gelenke (DAS 28 > 5,1); etabl. = etablierte

Abbildung A9: Odds Ratio in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – PIP-Gelenke

Anmerkungen: Zahlenwert = Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 999 PIP-Gelenke (Gelenkregion), 450 PIP-Gelenke (Früharthritis), 549 PIP-Gelenke (etablierte Erkrankung), 220 PIP-Gelenke (DAS 28 < 3,2), 300 PIP-Gelenke (DAS 28 > 5,1); etabl. = etablierte

Abbildung A10: Odds Ratio in Abhängigkeit aller Einflussfaktoren – MTP-Gelenke

Anmerkungen: Zahlenwert = Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall; Basis = 976 MTP-Gelenke (Gelenkregion), 445 MTP-Gelenke (Früharthritis), 531 MTP-Gelenke (etablierte Erkrankung), 217 MTP-Gelenke (DAS 28 < 3,2), 295 MTP-Gelenke (DAS 28 > 5,1); etabl. = etablierte

Tabelle A1: Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Gütemaße

	MCP-Gelenke			PIP-Gelenke			Handgelenke			MTP-Gelenke		
	alle	frühe RA	etabl. RA	alle	frühe RA	etabl. RA	alle	frühe RA	etabl. RA	alle	frühe RA	etabl. RA
Sens (%)	35	36	34	41	41	40	46	49	43	22	21	24
Spez (%)	89	88	91	91	89	93	92	87	97	95	96	94
PPW (%)	71	69	72	72	72	72	92	88	97	72	77	69
NPW (%)	65	65	65	73	69	76	44	47	42	67	64	70

Anmerkungen: Werte = Ergebnisse der Gütemaße in der jeweiligen Gelenkregion; Sens = Sensitivität; Spez = Spezifität; PPW = positiv prädiktiver Wert; NPW = negativ prädiktiver Wert; alle, n = 998 MCP-, 999 PIP-, 197 Hand- und 976 MTP-Gelenke der 100 RA-Patienten; frühe RA, n = 449 MCP-, 450 PIP-, 90 Hand- und 445 MTP-Gelenke der 45 RA-Patienten; etablierte RA, n = 549 MCP-, 549 PIP-, 107 Hand- und 531 MTP-Gelenke der 54 RA-Patienten

Tabelle A2: Relative Verteilung Grayscale-Ultraschallgrad 1-3

DAS 28	MCP-Gelenke		PIP-Gelenke		MTP-Gelenke	
	< 3,2	> 5,1	< 3,2	> 5,1	< 3,2	> 5,1
Anteil Negativbefunde (%)	61	45	67	61	69	61
Anteil Positivbefunde (%)	39	55	33	39	31	39
Anteil Grad 1 (%)	64	60	77	47	68	40
Anteil Grad 2 (%)	29	31	18	39	23	46
Anteil Grad 3 (%)	7	9	5	14	9	14

Anmerkungen: Relative Häufigkeit GS-Ultraschallbefunde; Negativbefunde = GSUS-Grad 0; Positivbefunde = GSUS-Grad 1-3; Basis = 219 MCP-, 220 PIP- und 217 MTP-Gelenke der 22 RA-Patienten mit DAS 28 < 3,2; 300 MCP-, 300 PIP- und 295 MTP-Gelenke der 30 RA-Patienten mit DAS 28 > 5,1

Tabelle A3: Einfluss der Krankheitsaktivität

Subgruppe	MCP-Gelenke			PIP-Gelenke			MTP-Gelenke		
	alle	niedrig	hoch	alle	niedrig	hoch	alle	niedrig	hoch
Sensitivität (%)	35	18	39	41	25	53	22	21	21
Spezifität (%)	89	98	79	91	96	88	95	97	92
PPW (%)	71	83	70	72	75	75	72	74	63
NPW (%)	65	65	51	73	72	74	67	73	64

Anmerkungen: Werte = Ergebnisse der Gütemaße in der jeweiligen Gelenkregion; niedrig = Subgruppe mit niedriger Krankheitsaktivität; hoch = Subgruppe mit hoher Krankheitsaktivität; PPW = positiv prädiktiver Wert; NPW = negativ prädiktiver Wert; alle, n = 998 MCP-, 999 PIP- und 976 MTP-Gelenke der 100 RA-Patienten; niedrige Krankheitsaktivität, n = 219 MCP-, 220 PIP- und 217 MTP-Gelenke der 22 RA-Patienten; hohe Krankheitsaktivität, n = 300 MCP-, 300 PIP- und 295 MTP-Gelenke der 30 RA-Patienten

Tabelle A4: Ergebnisse der Interobserver-Reliabilitätstestung

	ICC	95 %-Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
GS-Untersuchung	0,844	0,821	0,864
PD-Untersuchung	0,933	0,923	0,943

Anmerkungen: n = 486 Gelenkschnitte; Anzahl der Untersucher = 3; ICC-Typ (3,1); SPSS-Modell = two-way mixed, absolut agreement; ICC = Intra-Klassen-Korrelation

Tabelle A5: Ergebnisse der Intraobserver-Reliabilitätstestung

	ICC	95 %-Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Untersucher I	0,904	0,879	0,923
Untersucher II	0,843	0,801	0,875
Untersucher III	0,857	0,823	0,886

Anmerkungen: n = 278 gespeicherte Ultraschall-Standbilder; ICC-Typ (3,1); SPSS-Modell = two-way mixed, absolut agreement; ICC = Intra-Klassen-Korrelation

Anhang: Eidesstattliche VersicherungMüller, Felix

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung bei rheumatoider Arthritis:
Bestimmung der Testgüte mit der Referenzmethode Ultraschall“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 18.5.14

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand

Anhang: Danksagung

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops, der mir die Möglichkeit gab, diese wissenschaftliche Arbeit in der Rheumaeinheit München durchzuführen. Ebenso möchte ich mich bei Dr. med. Mathias Grünke und Dr. med. Matthias Witt für ihre grandiose Betreuung bedanken. Bei Rüdiger Laubender bedanke ich mich für die Unterstützung und Geduld sowie die verständlichen Erläuterungen in statistischen Fragen. Vielen Dank auch allen Mitarbeitern der Rheumaeinheit München.

Abschließend möchte ich Leonie, die mich immer motiviert hat und mir eine sehr große Hilfe war, von Herzen danken.